



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ivan Zeljković

**Usporedba učinkovitosti  
kardiogoniometrije i ergometrije u  
dijagnostici stabilne koronarne bolesti u  
žena**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2017.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ivan Zeljković

**Comparison of efficiency of  
cardiogoniometry and exercise-ECG test in  
diagnostics of stable coronary artery  
disease in women**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2017.





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ivan Zeljković

**Usporedba učinkovitosti  
kardiogoniometrije i ergometrije u  
dijagnostici stabilne koronarne bolesti u  
žena**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Hrvoje Pintarić, dr.med.

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Naziv poslijediplomskog doktorskog studija: Dentalna medicina

Mentor rada: izv. prof. dr.sc. Hrvoje Pintarić, dr.med., KBC Sestre milosrdnice; Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Anita Radovčić, diplomirani anglist i kroatist

Lektor engleskog jezika: Ivana Zeljković, profesor engleskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. doc. dr. sc. Šime Manola, predsjednik
2. prof. dr. sc. Neven Ljubičić, član
3. izv. prof. dr. sc. Martina Lovrić Benčić, član
4. izv. prof. dr. sc. Ljiljana Banfić, član
5. doc. dr. sc. Zdravko Babić, član

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. doc. dr. sc. Šime Manola, predsjednik
2. prof. dr. sc. Neven Ljubičić, član
3. izv. prof. dr. sc. Martina Lovrić Benčić, član
4. izv. prof. dr. sc. Ljiljana Banfić, član
5. doc. dr. sc. Zdravko Babić, član

Datum obrane rada: 1. lipnja 2017.

Rad sadrži: 190 stranica

19 tablica

78 slika

1 CD

Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci, pomoći i strpljenju.

Zahvaljujem se svim kolegama koji su zajedno sa mnom sudjelovali u izradi ovog rada.

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr.sc. Hrvoju Pintariću na podršci i savjetima u cjelokupnom postupku nastanka ove disertacije.

## Sažetak

**Cilj** ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost kardiogoniometrije, novije, neinvazivne metode u dijagnostici koronarne bolesti u žena i usporediti je s ergometrijom, koristeći koronarografiju kao referentnu metodu.

**Metode i materijali** Riječ je o unicentričnom, prospektivnom istraživanju sastavljenom od serije slučajeva u koje su bile uključene žene sa simptomima stabilne angine pectoris kojima je učinjena koronarografija. Ergometrija, izvedena prema protokolu po Bruceu, kao i kardiogoniometrija izvedene su prije koronarografije. Klinički značajna koronarna bolest je definirana kao stenoza > 70% jedne ili više koronarnih arterija.

**Rezultati** U istraživanje je uključeno 114 uzastopnih bolesnica s medijanom dobi 64,0 (58,0-71,0), od kojih su 32 (28,1%) imale koronarnu bolest. Kardiogoniometrija je pokazala ukupnu učinkovitost 74,6% s osjetljivošću 75,0% (95% CI 56,6-88,5%) i specifičnošću 74,4% (95% CI 63,6-83,4%). Ergometrija je pokazala ukupnu učinkovitost 45,1% s osjetljivošću 68,1% (95% CI 42,7-83,6%) i specifičnošću 36,6% (95% CI 25,2-50,3%). Kardiogoniometrija je pokazala veću učinkovitost u usporedbi s ergometrijom ( $p < 0,001$ ). Patološki nalaz kardiogoniometrije je bio povezan s gotovo 9 puta većim rizikom koronarne bolesti (omjer rizika 8,7, 95% CI 3.4-22.3,  $p < 0,001$ ), koji je ostao značajan i nakon prilagodbe za dob i hipokineziju.

**Zaključak** Kardiogoniometrija je neinvazivna metoda, jednostavna za korištenje i bez rizika komplikacija, koja je pokazala visoku učinkovitost u dijagnostici stabilne koronarne bolesti u žena i superiornost u odnosu na ergometriju. Kardiogoniometrija bi mogla postati dio dijagnostičkog algoritma za probir žena sa stabilnom koronarnom bolesti te je pogodna za korištenje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, osobito u žena koje ne mogu podnijeti/izvršiti fizičko opterećenje.

## Summary

**Aim** of this study was to investigate the efficiency of cardiogoniometry, a novel, non-invasive method, in diagnosing coronary artery disease (CAD) in women and compare it with exercise-ECG test, by using coronary angiography as a reference method.

**Methods and materials** It was a single-centre, case-series study including consecutive female patients with stable angina pectoris symptoms undergoing coronary angiography. Exercise-ECG test, done according to the Bruce protocol, and cardiogoniometry were obtained prior to coronary angiography. Clinically significant CAD has been defined as one or more coronary lesions with > 70% stenosis.

**Results** Study included 114 consecutive female patients with median age of 64.0 (58.0-71.0), out of which 32 (28.1%) had CAD. Cardiogoniometry yielded a total accuracy of 74.6% with a sensitivity of 75.0% (95% CI 56.6 - 88.5%) and specificity of 74.4% (95% CI 63.6-83.4%). Exercise-ECG test yielded a total accuracy of 45.1% with a sensitivity of 68.1% (95% CI 42.7-83.6%) and specificity 36.6% (95% CI 25.2-50.3%). CGM showed higher accuracy than exercise-ECG test ( $p < 0.001$ ). Pathological cardiogoniometry was associated with almost 9 times higher risk for CAD (OR 8.7, 95% CI 3.4-22.3,  $p < 0.001$ ), which remained significant after adjustment for age and hypokinesia.

**Conclusion** Cardiogoniometry is a non-invasive, easy-to-use and risk-free method which showed high efficiency in diagnosing stable CAD in women and is superior to exercise-ECG test. Cardiogoniometry could be introduced as a part of the diagnostic algorithm of screening women for stable CAD and is suitable for use in the primary setting, especially in women unable to undergo stress-testing.

## **Comparison of efficiency of cardiogoniometry and exercise-ECG test in diagnostics of stable coronary artery disease in women**

**Background** Coronary artery disease or ischemic heart disease includes a set of clinical syndromes that are due to narrowing of the coronary arteries with consequent mismatch between available and required coronary blood flow, which results in a relative and/or absolute myocardial ischemia. Atherosclerosis is the most common cause of coronary arteries narrowing and stenoses  $> 75\%$  are usually associated with the clinical angina pectoris symptoms. Cardiovascular diseases, including coronary artery disease (CAD), are the main death cause both worldwide and in Croatia and nowadays represent one of the most important public health problems. In 2012, cardiovascular diseases were the cause of 17.5 million deaths worldwide, while in Europe they cause more than 4 million deaths per year including 52% of deaths in women, with slightly less than half of those caused by coronary artery disease. Additional concern is that around 40% of cardiovascular diseases' deaths occur at the age of 60, which makes this group of diseases not only a leading medical problem, but also a very important socio-economic problem. In 2011, the leading cause of death in Croatia was also cardiovascular disease with more than 24 000 deaths and it accounted for 48.7% of total mortality. The general death rate for coronary artery disease was 253.6 per 100 000 inhabitants. Although it is considered that female sex provides protection against cardiovascular disease and age-specific incidence rates are 3-6 times higher in men, the absolute number of CAD deaths in women and men is the same. In fact, women with CAD have higher mortality and morbidity rates. In the general population stable CAD has a prevalence of 1-4%, 5-8 times greater than the acute coronary syndrome. 32% of women older than 40 are at risk of CAD as well as acute coronary syndrome. According to the CASS study, 30% of women with typical and 64% with atypical angina symptoms had normal coronary angiography. As for treatment, women receive less therapy for CAD and for its risk factors than men, and most often because of the dissimulation of symptoms, atypical symptoms, and because of the fact that more women delay going to the doctor; all this belongs to the so-called Yentl-syndrome. The long-term prognosis of women with the acute coronary syndrome is less favourable in comparison with men, however it is much better (totally and in comparison with men) if it is diagnosed in stable phase (meaning

stable angina pectoris). This emphasizes even more the importance of diagnosing CAD as earlier as possible in women, most importantly before the acute coronary syndrome develops.

The first and very important step in the diagnosis of stable coronary artery disease is the correct assessment of clinical symptoms. Pre-test (Bayesian) probability of CAD and knowing the effectiveness of methods used in non-invasive diagnostic algorithm (exercise-ECG test, echocardiography, Holter-ECG, myocardial scintigraphy, positron emission tomography, stress-echocardiography, MSCT coronary angiography, cardiac MRI) as well as their comparative advantages and disadvantages, will determine the diagnostic method of choice. Exercise-ECG test is nowadays the simplest, most available, very inexpensive method and the first method of choice according to international guidelines in non-invasive CAD diagnostics with sensitivity of 70-77% and specificity of 65-80% in general population. However, in women the sensitivity of exercise-ECG test is only 60% (54-68%) and its specificity is 70% (64-75%). Moreover, exercise-ECG tests are often not meaningful due to patients' limited stress capacity or frequent artefacts in the ECG. This is why over the last 40 years new non-invasive diagnostic methods have been developed and used. Stress-echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, single-photon emission computed tomography (SPECT) and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) (with or without exercise or pharmacologic stress agents) are non-invasive methods which have shown to have greater efficiency than exercise-ECG test with sensitivity and specificity of 75-90%, bearing in mind that cardiac MRI is the most efficient of the mentioned. This also includes cardiogoniometry (CGM), a novel, non-invasive method based on vectorial and digital analysis of myocardial depolarisation and repolarisation, providing projections of heart segments which are in relative or absolute ischemia at rest. Previous research, which used coronary angiography as a reference method, has shown that the cardiogoniometry's sensitivity for diagnosing CAD in general population amounts to 65-80% and its specificity to 70-85%. When compared to standard ECG, CGM has shown to be more efficient (sensitivity 64-75% vs. 24-63%, specificity 82-90% vs. 70-81%), regardless of the used reference method.

Considering the fact that exercise-ECG test is not sufficiently effective in diagnosing CAD, especially in women, and that other non-invasive methods carry certain risks including allergic reactions, kidney failure, stress related complications as well as X-ray radiation exposure, we sought to investigate the efficiency of cardiogoniometry in diagnosing CAD in women and compare it with exercise-ECG test by using coronary angiography as a reference method.

**Aim** of this prospective study was to investigate the efficiency of cardiogoniometry, a novel, non-invasive method, in diagnosing CAD in women and compare it with exercise-ECG test, by using coronary angiography as a reference method. Hypothesis of the study was: cardiogoniometry is more sensitive (and safer) method in non-invasive diagnostics of coronary artery disease in women in comparison with exercise ECG-test.

**Methods** This was a single-centre, case-series study including blinded evaluation of end-points. Between April 2014 and May 2015, 292 female patients with stabile angina pectoris (AP) were admitted to the Department of Cardiology, Sisters of Charity University Hospital Centre (Zagreb) and we prospectively studied those who underwent coronary angiography. Female patients with the following features were eligible for inclusion: aged 18 to 85 without AP symptoms at rest and ECG without signs of ischemia, and normal cardioselective enzymes. All female patients were hospitalized with the indication for elective coronary angiography due to symptoms of stable AP and underwent exercise-ECG test which was pathological or inconclusive or did not do exercise-ECG test due to physical incompetence. Exercise-ECG test was done using treadmill exercise and according to the international accepted protocol of Bruce. An interventional cardiologist who performed the coronary angiography was blinded to the results of the CGM and every CGM was obtained by one investigator who was blinded to all patient data and prior to coronary angiography. Efficiency of cardiogoniometry and exercise-ECG test were evaluated according to the results of coronary angiography (invasive and thus reference method) and the corresponding results were compared. Upon admission all patients were evaluated for demographic data, co-morbidities and risk factors, and clinical examinations with 12-lead ECG as well as standard laboratory tests (complete blood count, creatine-kinase, aspartate-aminotransferase, cardiac troponin T, lipidogram, C-reactive protein) were obtained. Echocardiography was performed using the standard protocol with emphasis on systolic and diastolic function of left ventricle, left ventricular wall thickness and ejection fraction (LVEF), which was calculated using the method by Teicholz. Signed informed consent for participation in the study was obtained from all enrolled patients and The Hospital Ethics Committee gave its ethical approval of the study, which was conducted according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

Cardiogoniometry is a spatio-temporal, orthogonal-lead method using five electrodes and a computed-automated algorithm to analyse a 12-second vectorcardiographic recording in the resting patient. During CGM recording, patients laid in a supine position and after a normal



expiration, were asked to hold their breath for 12-15 seconds to minimize thoracic excursion during measurement. Electrodes define three planes perpendicular to each other with vectorial addition of the potentials measured between three electrodes in each plane and yield a vector corresponding to the projection of the heart vector into this plane. CGM provided an automatic dichotomous result, either normal (score 0) or abnormal (score < 0). The numerical value of the score below zero does not reflect a measure of extent or severity of ischemia. Coronary angiographies were performed using a transradial approach. Clinically significant CAD has been defined as one or more lesions with > 70% stenosis.

Baseline characteristics of the study population were presented as median with interquartile range. Continuous variables were compared with nonparametric Mann-Whitney test and categorical variables were compared with Fisher's exact test. Logistic regression was used to analyse the association between all variables of interest and the presence of CAD. Multivariate logistic regression was used to adjust for confounding factors. Sensitivity and specificity were calculated for CGM and ECG-stress test. Power analysis for logistic regression demonstrated a power of 88%, when assuming uniform data distribution. P values < 0.05 were considered significant. The statistical analysis was done using SPSS Version 20 (IBM SPSS Statistics, New York, USA).

**Results** Study included 114 consecutive female patients with median age of 64 (58-71), out of which 32 (28.1%) had CAD: including multiple vessel disease in 12 patients (37.5%) out of which 4 with left main coronary artery stenosis. Patients with CAD were older and had similar anthropometric characteristics and laboratory findings as patients without CAD. CGM was positive in 75% of patients with CAD, unlike 25% of patients without CAD ( $p < 0.001$ ). CGM yielded a total accuracy of 74.6% with a sensitivity of 75.0% (95% CI 56.6-88.5%) and specificity of 74.4% (95% CI 63.6-83.4%) as well as with a negative predictive value (NPV) of 86.6% (AUC 0.728,  $p < 0.001$ ). Exercise-ECG test yielded a total accuracy of 45.1% with a sensitivity of 68.1% (95% CI 42.7-83.6%) and specificity 36.6% (95% CI 25.2-50.3%) and a NPV of 71.4% (AUC 0.503,  $p = 0.96$ ). CGM showed higher accuracy than exercise-ECG test (74.6% vs 45.1%,  $p < 0.001$ ). Pathological cardiogoniometry was associated with almost 9 times higher risk for CAD (OR 8.7, 95% CI 3.4-22.3,  $p < 0.001$ ). The CGM outcome did not correlate with the number of abnormal coronary arteries, however it was influenced by vessel involvement. Patients who had occlusion of right coronary artery (RCA) or both RCA and left coronary artery (LCA) had no false negative results. Moreover, after adding CGM findings to

the result of inconclusive exercise-ECG test, CGM yielded a NPV of 100% with specificity of 87.5% and had slightly greater AUC, but this did not reach statistical significance (AUC 0.886 vs. 0.741,  $p=0.153$ ). In a multivariate logistic regression model comprised of age, hypokinesia and CGM, CGM was independently associated with the presence of CAD (OR 3.71, 95% CI 1.22-11.27,  $p=0.021$ ).

**In conclusion**, CGM is a non-invasive, easy-to-use and non time-consuming as well as risk-free method. CGM showed high efficiency in diagnosing stable CAD in women and to be superior to exercise-ECG test for identification of women with stable coronary artery disease. Consequently, CGM could be introduced as a part of the diagnostic algorithm of screening women for stable CAD. Moreover, given its providing simplicity as well as no need for an expert reader, CGM is suitable for use in the primary settings, especially in women unable to undergo stress testing.

## Ključne riječi

Ključne riječi: kardiogoniometrija, ergometrija, koronarna bolest, žene, učinkovitost

Key words: cardiogoniometry, exercise-ECG test, coronary artery disease, women, efficiency

# Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Anatomija koronarnog krvotoka.....	1
1.2. Fiziologija i patofiziologija koronarne cirkulacije.....	4
1.3. Koronarna ili ishemijska bolest srca.....	6
1.3.1. Definicija.....	6
1.3.2. Podjela.....	6
1.3.3. Etiologija.....	7
1.3.4. Rizični čimbenici.....	8
1.3.5. Epidemiologija.....	10
1.3.6. Stabilna angina pectoris / stabilna koronarna bolest.....	11
1.3.7. Neinvazivni dijagnostički postupak za stabilnu anginu pectoris/koronarnu bolest.....	12
1.3.7.1. Holter-EKG.....	13
1.3.7.2. Ehokardiografija.....	15
1.3.7.3. Stres-ehokardiografija.....	15
1.3.7.4. Radionuklidne metode.....	17
1.3.7.5. Magnetska rezonancija srca.....	22
1.3.7.6. MSCT koronarografija.....	24
1.3.8. Koronarografija.....	27
1.3.9. Liječenje stabilne koronarne bolesti.....	35
1.3.9.1. Medikamentna terapija.....	35
1.3.9.2. Perkutana koronarna intervencija.....	38
1.3.9.3. Kardiokirurško aortokoronarno premoštenje koronarnih arterija.....	39

1.4. Specifičnosti koronarne bolesti u populaciji žena.....	41
1.5. Kardiogoniometrija.....	46
1.5.1. Vektorkardiografija.....	46
1.5.2. Povijest i razvoj kardiogoniometrije.....	49
1.5.3. Snimanje kardiogoniometrije.....	53
1.5.4. Interpretacija nalaza kardiogoniometrije.....	56
1.6. Ergometrija.....	66
1.6.1. Povijest i razvoj EKG-a i ergometrije.....	66
1.6.2. Izvođenje ergometrije.....	69
1.6.3. Indikacije i kontraindikacije za ergometriju.....	73
1.6.3.1. Indikacije za ergometriju.....	73
1.6.3.2. Kontraindikacije za izvođenje ergometrije.....	74
1.6.4. Indikacije za prekid ergometrije.....	76
1.6.5. Komplikacije ergometrije.....	77
1.6.6. Rezultat ergometrije.....	78
1.6.7. Učinkovitost ergometrije u dijagnostici koronarne bolesti.....	83
<b>2. MATERIJALI I POSTUPCI.....</b>	<b>86</b>
2.1. Postavke i ciljevi istraživanja.....	86
2.1.1. Ciljevi istraživanja.....	86
2.1.2. Hipoteza istraživanja.....	87
2.2. Ispitanici.....	87
2.3. Protokol i metodologija istraživanja.....	89
2.4. Statistička analiza.....	95

2.5. Sukob interesa.....	96
<b>3. REZULTATI.....</b>	<b>97</b>
3.1. Opći i demografski podaci.....	97
3.2. Incidencija i proširenost koronarne bolesti.....	101
3.3. EKG.....	103
3.4. Ehokardiografija.....	104
3.5. Ergometrija.....	106
3.6. Kardiogoniometrija.....	110
3.7. Usporedba kardiogoniometrije i ergometrije.....	113
3.8. Logistička regresija.....	114
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>121</b>
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>135</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>137</b>
<b>7. PRILOZI.....</b>	<b>176</b>
7.1. Popis tablica.....	176
7.2. Popis grafikona.....	177
7.3. Popis slika.....	178
7.4. Popis skraćenica.....	182
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>184</b>

## UVOD

---

### 1.1. Anatomija koronarnog krvotoka

Srce tj. srčani mišić koji funkcionira kao pumpa i tijekom dana odradi otprilike 100 000 srčanih ciklusa, ima velike energetske zahtjeve za svoj svakodnevni rad. Krv koja prolazi kroz atrijske i ventrikularne pripada sistemskom, funkcionalnom krvotoku koji ne može zadovoljiti potrebe srca, osim najbližih slojeva endokarda srca. Zbog toga srce ima vlastiti krvotok koji se zove koronarni krvotok (cirkulacija), a koji dostavlja hranidbene tvari i kisik ponajprije miokardu, ali i svim dijelovima srca. Koronarni krvotok se sastoji od dvije glave koronarne arterije: lijeve i desne koronarne arterije. One polaze iz početnog dijela uzlazne (ascendentne) aorte, točnije iz zatona lijevog i desnog aortalnog kuspisa (1).

Desna koronarna arterija (arteria coronaria dextra - ACD) polazi iz desnog aortalnog zatona, u koronarnom žlijebu (sulcus coronarius) je usmjerena prema desno i spušta se po stražnjoj i desnoj strani srca prema vrhu (apeksu) srca. Ona daje ogranke i opskrbljuje conus arteriosus, desni atrij i sinoatrijski čvor, te desnu klijetku, a zatim se na početku stražnjeg interventrikularnog sulkusa grana na dva velika ogranka (crux cordis): posterolateralnu (PL) granu i posterodescedentnu (PD) granu koje opskrbljuju dio stražnje stijenke i inferiornu stijenku

lijevog ventrikula, a PD grana daje ogranke i za stražnji dio mišićnog dijela interventrikularnog septuma te katkad i poseban ogranak za atrioventrikulski čvor (1).

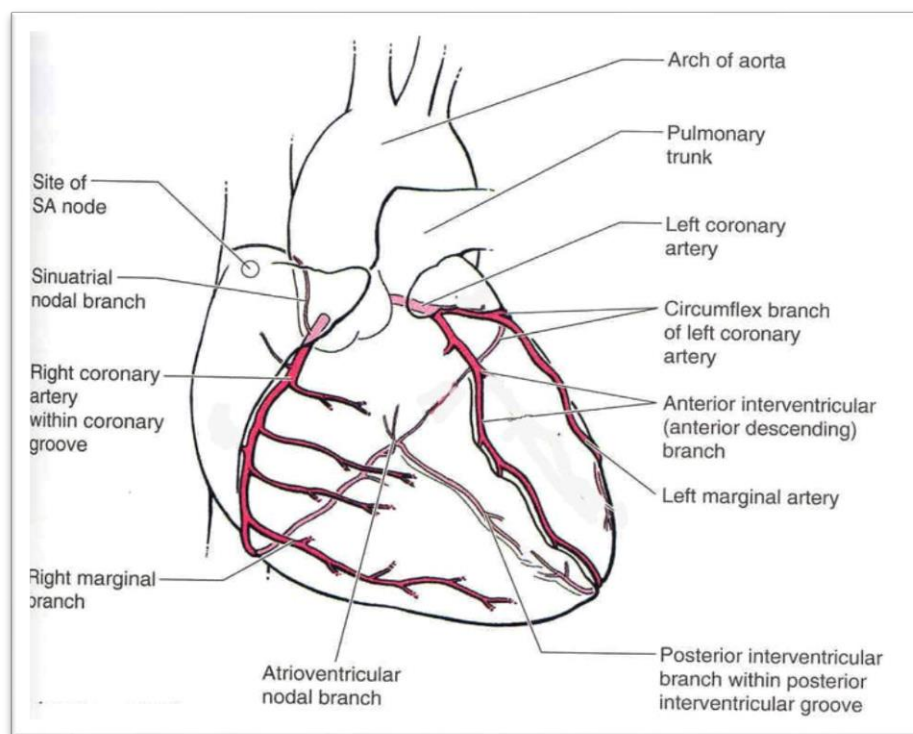
Lijeva koronarna arterija (arteria coronaria sinistra - LCA): polazi iz lijevog aortalnog zatona, u koronarnom žlijebu je usmjerena prema lijevo i straga te prolazi između trunkusa pulmonalne arterije i lijevog atrija, a zatim se dijeli na dva velika ogranka: prednju silaznu arteriju (ramus interventricularis anterior – RIVA) i cirkumfleksnu arteriju (arteria/ramus circumflexus – ACx). RIVA leži u prednjem interventrikularnom sulkusu, na prednjoj stijenci srca i pruža se do apeksa srca, zavija oko njega i prelazi na stražnju stijenku srca, a na tom putu daje više dijagonalnih i septalnih ogranka kojim opskrbljuje cijelu prednju i dio lateralne stijenke lijevog ventrikula, zatim prednje 2/3 mišićnog dijela interventrikularnog septuma te često atrioventrikulski čvor. ACx je u koronarnom žlijebu usmjerena straga i lijevo, zatim koso ponire po lateralnoj prema stražnjoj stijenci lijevog ventrikula. Glavnim tokom i marginalnim ograncima (pri čemu je prva marginalna grana - OM1 najveća i najznačajnija) opskrbljuje lijevi atrij, dio lateralne i dio stražnje stijenke lijevog ventrikula (1).

U oko 50% populacije desna koronarna arterija dominantna je u odnosu na cirkumfleksnu arteriju što znači da opskrbljuje veći dio stražnje stijenke lijevog ventrikula i interventrikularnog septuma, a u oko 20% ljudi dominantna je lijeva koronarna arterija tj. cirkumfleksni ogranak, dok je u preostalih 30% populacije koronarna cirkulacija uravnotežena. Ogranci epikardnih koronarnih arterija su terminalni ogranci tj. opskrbljuju dijelove stijenke miokarda bez preklapanja s ograncima drugih većih grana. Iako manje anastomoze postoje na razini arteriola i mikrocirkulacije, one su slabe i male (1). Ako dođe do naglog začepljenja koronarne arterije ili velikog ogranka, dio miokarda koji opskrbljuje ta arterija zbog ishemije odumire i razvija se infarkt miokarda. U slučaju postepenog začepljivanja većih ili manjih ogranka koronarnih arterija ili same arterije, anastomoze se mogu proširiti i može se povećati njihov broj, čime se prirodnim putem premoštava stenoza ili okluzija koronarne arterije odnosno ogranka i smanjuje hipoksija miokarda te prevenira nekroza i nastajanje ožiljka (1, 2). Najčešći uzrok začepljenja koronarnih arterija i njihovnih ogranka tj. ishemije miokarda je aterosklerotska bolest koronarnih arterija (2).

Zbog specifične inervacije unutarnjih organa u ljudskom tijelu, uključujući i miokard, srce je neosjetljivo na dodir, pritisak, hladnoću i toplinu. Ishemija miokarda i posljedično nakupljanje metaboličkih produkata anaerobnog metabolizma uzrokuje bol miokarda tj. anginoznu bol koja

je locirana iza sternuma, a zbog toga što aferentna živčana vlakna idu u vratnu (C4-C8) i torakalnu kralježnicu (Th1 do Th4) bol se širi u lijevo rame i medijalni dio lijeve nadlaktice, a zbog komisuralnih neurona na tim razinama kralježnice, bol se može osjećati i na desnoj strani toraksa, desnom ramenu i nadlaktici te leđima i vratu (1, 2).

Venska cirkulacija srca sastoji se od vena koje većim dijelom prate koronarne arterije. Gotovo sve koronarne vene, osobito one koje dreniraju krv iz lijevog ventrikula, npr. v. cardiaca magna, vv. interventriculares, v. cardiaca parva itd., ulijevaju se u koronarni sinus (sinus coronarius), glavnu venu srca, a koji se ulijeva u desni atrij i to malo ispod i ispred ušća vene cave inferior u desni atrij (1).



Slika 1.1.-1. Koronarni krvotok – prikaz glavnih koronarnih arterija i ogranaka (preuzeto s <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com>)



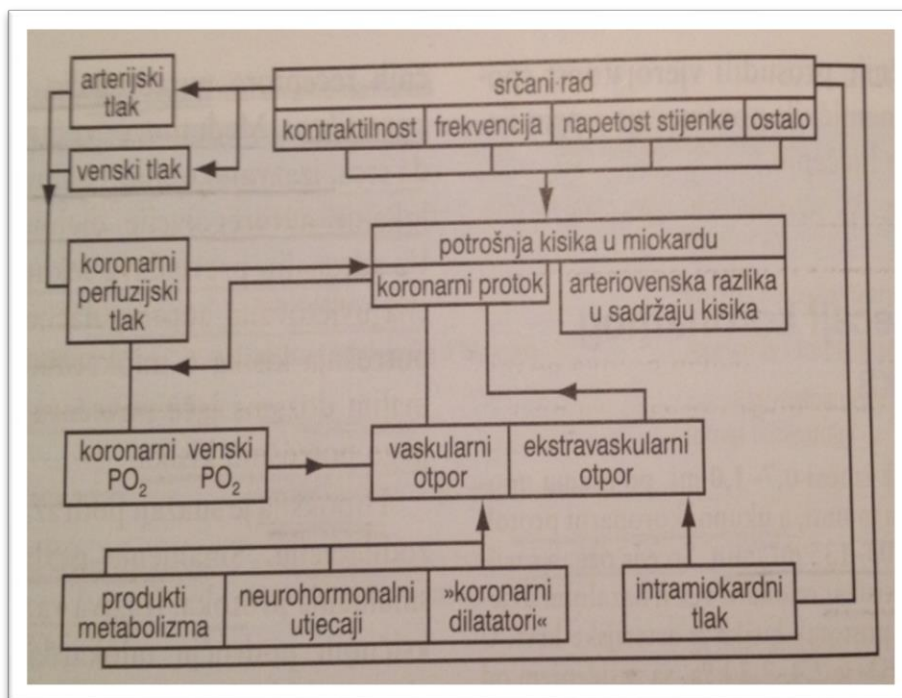
## 1.2. Fiziologija i patofiziologija koronarne cirkulacije

Koronarni protok iznosi 0,7 do 1 mL po gramu miokarda lijevog ventrikula, a ukupni koronarni protok kroz lijevi ventrikul iznosi 100-135 mL/min. Srce je organ s najvećim iskorištenjem kisika iz krvi već u bazalnim uvjetima, a osobito u fizičkom odnosno kardijalnom opterećenju. Koronarni protok ovisi o gradijentu tlaka i otporu u koronarnoj cirkulaciji. Gradijent tlaka kojim se regulira koronarni protok jest razlika tlaka na ušćima koronarnih arterija tj. tlaka u uzlaznoj aorti i tlaka u desnom atriju gdje se drenira koronarni sinus. Otpor u koronarnoj cirkulaciji sastoji se od miokardnog otpora i vaskularnog otpora (3). Miokardni dio otpora ovisi o intramuralnom tlaku i uvjetuje fazičan protok krvi kroz koronarnu cirkulaciju, osobito kroz lijevu koronarnu arteriju. Protok je najveći u ranoj dijastoli i polako se smanjuje tijekom dijastole, a prestaje ili ga gotovo nema za vrijeme izometričke kontrakcije u sistoli. Kada se u sistoli otvori aortna valvula i krv se izbacila u uzlaznu aortu, tada krv ponovno počne teći koronarnom cirkulacijom uslijed povećanja intraaortnog tlaka tj. gradijenta tlaka. 20% koronarnog protoka kroz lijevu koronarnu arteriju odvija se za vrijeme sistole, a 80% za vrijeme dijastole, dok je protok kroz desnu koronarnu arteriju manje fazičan zbog manjeg intramuralnog tlaka uslijed manjih intravaskularnih tlakova i posljedično manje debljine stijenke desnog ventrikula te se pretežno odvija tijekom sistole (1, 3). Vaskularni dio otpora ovisi o tonusu mišićnog dijela stijenki koronarnih arterija i aktivno je reguliran pri čemu se regulacija temelji na utjecaju živčanog sustava i lokalnom autoregulacijskom sustavu. Koronarne arterije i ogranci imaju  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičke receptore i parasimpatičke receptore. Lokalni autoregulacijski sustav putem metabolizma i metaboličkih produkata dominira nad utjecajem živčanog sustava. Noradrenalin i adrenalin djeluju primarno kao vazokonstriktori koronarnih arterija putem  $\alpha$ -adrenergičnih receptora, no njihovim se utjecajem povećava mehanički rad srca (pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje) te se na taj način preko lokalne autoregulacije povećava vazodilatacija koronarnih arterija (1, 3). Naime, hipoksija miokarda je najjači podražaj za vazodilataciju koronarnih arterija i to putem metaboličkih produkata u sklopu lokalne autoregulacije. Ako se tlak u koronarnoj cirkulaciji smanji ispod 8 kPa, tada se gubi autoregulacija i sve koronarne arterije su maksimalno vazodilatirane te tada protok isključivo ovisi o gradijentu tlaka (1-3).

Iskorištenje kisika iz krvi u koronarnoj cirkulaciji već je u bazalnim uvjetima tj. u mirovanju organizma jako veliko, a može se povećati i do 6 puta, osobito kod fizičkog opterećenja.

Nadalje, koronarni protok je u pozitivnoj i linearnoj korelaciji s potrošnjom kisika u miokardu. Mogućnost povećavanja koronarnog protoka nazivamo koronarna rezerva ili pričuva i određena je mogućnošću smanjenja ukupnog, ali ponajprije vaskularnog dijela koronarnog otpora (2, 3). Vaskularni dio otpora mijenja se i ovisno o aterosklerotskim promjenama na stjenci koronarnih arterija te je povećan uslijed stenoza uvjetovanih aterosklerotskim plakom, a posljedično je koronarni protok kroz taj dio cirkulacije smanjen uz relativnu i/ili apsolutnu ishemiju miokarda (2).

Ishemija miokarda je stanje nedovoljnog protoka krvi kroz miokard i posljedica je koronarne insuficijencije. Koronarna insuficijencija označava nesklad između raspoloživog protoka i potrebnog dotoka krvi odnosno hranjivih tvari i kisika u srce. Koronarna insuficijencija može dovesti do totalne ishemije miokarda pri čemu je koronarna arterija potpuno ili gotovo potpuno zatvorena i rezultira akutnim koronarnim sindromom ili može pak dovesti do funkcionalne ishemije miokarda pri čemu je arterija značajno sužena i koronarni protok je nedovoljan samo u stanjima povećane potrebe miokarda za krvlju tj. kisikom i hranjivim tvarima, a u mirovanju je protok dostatan za potrebe miokarda (2, 3).



Slika 1.2.-1. Regulacija koronarnog protoka (preuzeto iz Gamulin i sur. Patofiziologija 6, 3. izd. (2))

### 1.3. Koronarna ili ishemijska bolest srca

#### 1.3.1. Definicija

Koronarna ili ishemijska bolest srca označava skup kliničkih sindroma koji nastaju zbog ishemije miokarda uslijed nedostatnog protoka krvi kroz koronarne arterije, a zbog promjena u koronarnoj cirkulaciji (2).

Pregledom kroz povijest prvi opis koronarne bolesti odnosno stabilne angine pectoris (AP) datira iz 17. stoljeća u autobiografiji engleskog književnika E. Hydea (1609-1674.), koji je opisao tegobe svog oca nakon fizičkog napora: „*bol u lijevoj ruci ga je toliko mučila da bi on poblijedio*“ (4). Prvi medicinski opis ovog sindroma objavio je patolog Giovanni B. Morgani (1682-1771) u djelu *De sedibus et causis morborum*. Morgani je već 1707. secirao tijelo jednog bolesnika koji je umro nakon stenokardičnog napada, ali je opažanja objavio tek 1761. (5). A. Burns (1781-1813.) je zaključio da je sindrom angine pectoris zapravo klinička manifestacija opstrukcije koronarne cirkulacije (6). Za liječenje sindroma angine pectoris Thomas L. Brunton je 1876. prvi preporučio amilnitrat, a već dvije godine poslije W. Murrell preporučio je nitroglicerina, koji se i danas koristi (7).

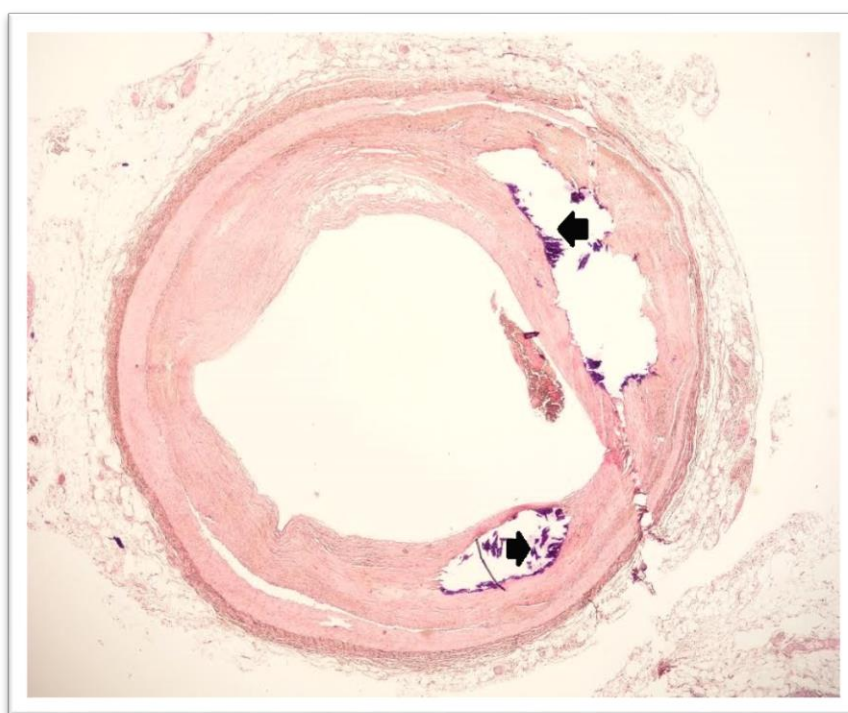
#### 1.3.2. Podjela

Koronarna bolest dijeli se na:

- stabilnu anginu pectoris / koronarnu bolest
- kardijalni sindrom X
- akutni koronarni sindrom – koji se dijeli na: 1. akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (eng. *non ST elevation acute coronary syndrome - NSTEMI*) koji uključuje nestabilnu anginu pectoris (simptomatologija s ishemijskim promjenama u EKG-u bez porasta kardioselektivnih enzima) i infarkt miokarda bez ST elevacije (simptomatologija, porast kardioselektivnih enzima, bez ishemijskih promjena u EKG-u ili negativizacija T valova i/ili denivelacija ST spojnice); 2. infarkt miokarda sa ST elevacijom (eng. *STEMI*)
- ishemijska kardiomiopatija s kongestivnim zatajivanjem srca
- poremećaji srčanog ritma i provođenja kao posljedice ishemije miokarda
- iznenadna srčana smrt (eng. *SCD – sudden cardiac death*)

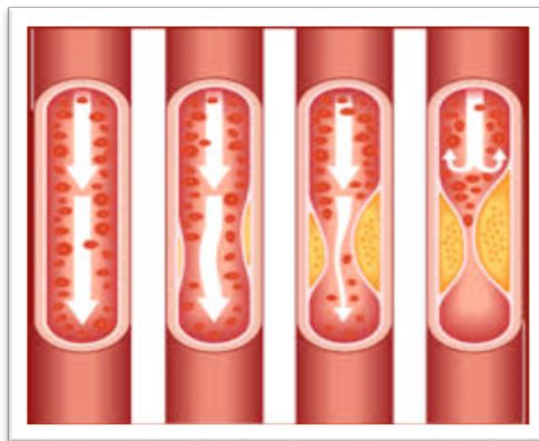
### 1.3.3. Etiologija

Koronarna insuficijencija, koja označava nerazmjer između raspoloživog i potrebnog koronarnog protoka i za posljedicu ima relativnu i/ili apsolutnu ishemiju miokarda, najčešće je posljedica suženja koronarnih arterija. Suženje koronarnih arterija najčešće je posljedica ateroskleroze koja primarno stenozira/okludira arteriju ili pak potiče trombozu u lumenu arterije (2). Suženje koronarnih arterija od 50-75% jest značajno, dok je suženje veće od 70% obično povezano s kliničkom slikom angine pectoris (8, 9). Nadalje, ishemiju miokarda može uzrokovati spazam zdrave ili puno češće aterosklerotskih promijenjene koronarne arterije te stenoza aortne valvule srednje teškog ili teškog stupnja, kao i hipertrofijska kardiomiopatija, ali i kardiomiopatije uslijed bolesti odlaganja. No, ishemijska bolest miokarda može biti, iako znatno rjeđe, posljedica suženja ušća koronarnih arterija zbog aortitisa (uslijed sifilisa, Reiterovog sindroma, Takayasuove bolesti, termopravnog arteritisa), zatim arteritisa koronarnih arterija (npr. Kawasakijska bolest), embolije ili pak prirodnih anomalija koronarnih arterija (8, 10, 11).



Slika 1.3.3.-1. Patohistološki nalaz aterosklerotski promijenjene koronarne arterije (Poprečni presjek kroz aterosklerotski promijenjenu koronarnu arteriju. Stijenka arterije je asimetrično zadebljana plakom sa žarišnim distrofičnim kalcifikatima (strelice). Hemalaun-eozin, uvećanje x20)

Ateroskleroza je proces oštećenja stijenke krvnih žila, ponajprije arterija, pri čemu dolazi do suženja lumena žile zbog lokalnog zadebljanja intime što se naziva plak ili aterom. Plak se sastoji od jezgre koja je meka i kašasta i građena je od lipida okruženih upalnim stanicama i makrofagima te kape koja je čvršća i građena je od kolagena i elastina te izmijenjenih glatkih mišićnih stanica medije (8, 10). Ateroskleroza patofiziološki započinje oštećenjem endotelne stanice, što može biti izazvano kemijski (npr. hiperkolesterolemijom, pušenjem, homocisteinom, upalom) i mehanički (npr. hipertenzijom) (2).



Slika 1.3.3.-2. Aterosklerotski proces postepene progresije stenoziranja arterije aterosklerotskim plakom (crtež) (preuzeto s <https://shutterstock.com/image-vector/vienna-human-atherosclerosis-structure>)

#### 1.3.4. Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za koronarnu bolest odnosno ateroskleroze kao najčešći uzrok se dijele na (11, 12):

1. čimbenike na koje se ne može utjecati

2. čimbenike na koje se može utjecati

Čimbenici na koje se ne može utjecati:

- dob (puno veću incidenciju imaju muškarci > 45 godina, žene > 55 godina)

- spol (muškarci u dobi između 35. i 44. godine života imaju 5 puta veći rizik smrti od koronarne bolesti, a u dobi između 65. i 74. godine 2,4 puta)

- nasljeđe tj. pozitivna obiteljska anamneza za koronarnu bolest i općenito kardiovaskularne bolesti

Čimbenici na koje se može utjecati:

- hipertenzija (najčešći rizični čimbenik; mehanički pridonosi oštećenju endotela; više od 50% osoba koje su prebolile infarkt miokarda imaju hipertenziju)

- hiperlipidemija (kemijski čimbenik koji započinje aterosklerotski proces; LDL kolesterol je najznačajniji čimbenik)

- šećerna bolest (75% dijabetičara umire od kardiovaskularnih bolesti, od čega polovica od koronarne bolesti; već i intolerancija glukoze značajno povećava rizik za kardiovaskularne bolesti za više od 50%)

- pušenje (jedan od najsnažnijih čimbenika, osobito ako je udružen s još nekim od navedenih; rizik je proporcionalan s brojem popušanih cigareta dnevno, a smanjuje se značajno 2 godine nakon prestanak pušenja, no ostaje povišen idućih 20 godina)

- tjelesna ne/aktivnost (umjerena fizička aktivnost smanjuje krvni tlak, ukupni kolesterol, povećava HDL, poboljšava toleranciju glukoze, smanjuje tjelesnu težinu; neaktivnost pridonosi suprotno navedenom)

- pretilost – osobito centralnog ili abdominalnog tipa

- socio-ekonomski status (osobe nižeg statusa imaju 2 puta veći rizik za koronarnu bolest).

Manje poznati čimbenici rizika koronarne bolesti uključuju: povišen fibrinogen i homocistein ( $> 12 \text{ mmol/L}$ ) u plazmi, psihološki profil osobe i obrazac ponašanja (osobe tip A – ambiciozne, nestrpljive, agresivne, prodorne, sklone radu i potvrđivanju – imaju dvostruko veći rizik za koronarnu bolest i teže aterosklerotske promjene, vjerojatno jer u emocionalnom stresu koji im je svojstven imaju izrazitije povišenje sistoličkog tlaka, više koncentracije kolesterola i triglicerida u krvi i jače izlučivanje inzulina izazvano glukozom), infektivni čimbenici (u aterosklerotskim plakovima je često izolirana *Cl. pneumoniae*) te imunološka reakcija (osobe s reumatskim bolestima imaju teže oblike koronarne bolesti, vjerojatno uslijed izraženijeg nakupljanja lipida potaknutog upalnom reakcijom) (10-12).

### 1.3.5. Epidemiologija

Kardiovaskularne bolesti, a među njima koronarna bolest, vodeći su uzrok smrti u svijetu i Hrvatskoj i jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih problema današnjice (13-15). Godine 2012. kardiovaskularne bolesti su bile uzrok smrti 17,5 milijuna ljudi u svijetu, dok su u Europi odgovorne za više od 4 milijuna smrti godišnje, odnosno 47% svih smrti (u zemljama Europske Unije nešto manje – oko 40%) i to 52% smrti u žena, s tim da je nešto manje od polovine tih smrti bilo uzrokovano koronarnom bolesti (15). Dodatno je zabrinjavajuće da se otprilike 45% smrtnih ishoda od kardiovaskularnih bolesti dogodi u dobi do 60. godine života što je ekonomski najproduktivnija populacija čime ova skupina bolesti nije samo medicinski nego i vodeći socio-ekonomski problem (13, 15).

U Hrvatskoj su 2011. vodeći uzrok smrti također bile kardiovaskularne bolesti s više od 24 000 umrlih i udjelom od 48,7% u ukupnom mortalitetu (14). Opća stopa smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti 2011. iznosila je 579,7 (na 100 000 stanovnika), a za koronarnu bolest srca 253,6 (14). Iako Hrvatska u epidemiološkom kontekstu pokazuje kontinuirano smanjenje smrtnosti od kardiovasularnih bolesti, s navedenim brojkama je i dalje na razini europskih zemalja sa srednje-visokim stopama smrtnosti (13, 14). Isto tako i dalje postoji izražena negativna razlika u usporedbi sa zemljama mediteranskog okruženja što upućuje na neadekvatno provođenje preventivnih mjera i reguliranja rizičnih čimbenika na svim razinama zdravstvene zaštite (13, 15). U žena je pak, među 10 vodećih uzroka smrti, na vrhu koronarna bolest srca s udjelom u ukupnom mortalitetu od 23% (14). Stopa incidencije raste s dobi u muškaraca i žena, a u žena kasnije nego u muškaraca. Smatra se da ženski spol pruža zaštitu od kardiovaskularnih bolesti i dobno specifične stope incidencije su 3-6 puta veće u muškaraca, no te se razlike smanjuju u starijoj životnoj dobi, međutim apsolutni broj umrlih žena i muškaraca je jednak (8, 14, 15). Smrtnost uzrokovana koronarnom bolešću tri puta je veća u muškaraca nego u žena u dobi ispod 55 godina, no gledajući ukupno u svim dobnim skupinama smrtnost je ipak veća u ženskoj populaciji iako je incidencija manja (13, 15).

## 1.3.6. Stabilna angina pectoris / stabilna koronarna bolest

Stabilna angina pectoris karakterizirana je tranzitornim anginoznim tegobama uslijed povremenog i reverzibilnog nerazmjera između raspoloživog protoka u koronarnoj cirkulaciji i aktualnih potreba miokarda za kisikom i hranjivim tvarima što se povećava u fizičkom i/ili emocionalnom opterećenju. Stabilna koronarna bolest (kronična ishemijska bolest srca) u općoj populaciji ima prevalenciju 1-4%, 5-8 puta veću od akutnog koronarnog sindroma (15). U svrhu bržeg, boljeg i preciznijeg ocjenjivanja težine anginoznih tegoba na temelju anamnestičkih podataka, Kanadsko kardiovaskularno društvo (eng. *CCS – Canadian Cardiovascular Society*) predložilo je prije 50 godina klasifikaciju stabilne angine pectoris koja je prihvaćena i korištena u svijetu pa tako i u Hrvatskoj (16, 17).

Tablica 1.3.6. Klasifikacija stabilne angine pectoris prema Kanadskom kardiovaskularnom udruženju (*CCS – Canadian Cardiovascular Society*) (preuzeto s <http://www.ccs.ca>)

Stupanj	Anamnestički podaci
I	Uobičajena fizička aktivnost ne izaziva bol (šetnja, penjanje uz stepenice)
II	Lagano ograničenje uobičajenih aktivnosti koje dovode do bolova u prsima (šetnja ili penjanje uz stepenice, hod uzbrdo, bol poslije obroka, izlaganje hladnoći, zbog emocionalnih stresova)
III	Manja fizička aktivnost dovodi do bolova i pritiska u prsima (šetnja po ravnom, penjanje uz stepenice do I. kata)
IV	Nemogućnost da se izvrši bilo koja fizička aktivnost bez bolova u prsima, a bolovi mogu biti prisutni i u mirovanju



### 1.3.7. Neinvazivni dijagnostički postupak za stabilnu anginu pectoris / koronarnu bolest

Prvi korak u dijagnostici stabilne koronarne bolesti je ispravna procjena kliničke simptomatologije (18). Naime, ovisno o dobi, spolu i osobito anamnestičkim podacima o tegobama u prsima (tipična ili atipična anginozna bol ili pak neanginozna bol), procjenjuje se pretestna vjerojatnost (PTV) koronarne bolesti. S jedne strane, u određenom postotku se može već na temelju tih podataka postaviti dijagnoza stabilne angine pectoris kao npr. u muškarca starije životne dobi s tipičnim simptomima, a s druge strane s visokom vjerojatnošću može isključiti postojanje koronarne bolesti u npr. mlade žene s atipičnim tegobama u prsima, i to bez potrebe za dodatnom dijagnostičkom obradom (19-21). Uz anamnestičke podatke, vrlo važne informacije daje nam i inicijalni EKG u mirovanju koji može biti uredan, ali može pokazivati određene promjene koje upućuju na koronarnu bolest ili strukturnu bolest srca (hipertrofija lijeve klijetke, Q zubac u susjednim odvodima, negativni T valovi, smetnje repolarizacije, smetnje provođenja kao npr. blok lijeve grane, prednji lijevi hemiblok, česte ekstrasistole – pojedinačne, u paru i/ili u nizu) (11, 20). Računanjem PTV-a koronarne bolesti i poznavanjem učinkovitosti (osjetljivosti i specifičnosti) metoda koje se koriste u neinvazivnom dijagnostičkom algoritmu (ergometrija, ehokardiografija, Holter-EKG, scintigrafija miokarda, pozitronska emisijska tomografija, stresna ehokardiografija, MSCT koronarografija, magnetna rezonancija srca) te njihovih komparativnih prednosti i nedostataka, određujemo koju ćemo dijagnostičku metodu odabrati (18, 20). Tako ćemo odabrati onu dijagnostičku metodu od koje ćemo imati najveću korist odnosno najmanji broj lažno negativnih, ali i lažno pozitivnih nalaza. Racionalna primjena metoda u dijagnostičkom postupku omogućuje uštedu vremena, ljudskih resursa i naposljetku financijskih sredstava. Nažalost, provedba ovih smjernica znatno je ograničena slabom dostupnošću određenih dijagnostičkih metoda, ali i nepoznavanjem i/ili nepridržavanjem smjernicama što je osobito izraženo u slabije razvijenim zemljama, ali i u Hrvatskoj u kojoj se ipak u tom pogledu bilježi napredak (14, 22). S obzirom na navedeno, nakon procjene PTV-a kod svakog bolesnika kreće se najčešće s neinvazivnim pretragama jer je vrlo rijetko kliničko stanje toliko jasno i nedvosmisleno da se odmah postavi indikacija za koronarografiju (19, 21-23).

Neinvazivne pretrage u dijagnostici koronarne bolesti dijele se na (18, 24, 25):

- funkcionalne testove: ergometrija, Holter-EKG, radionuklidne metode oslikavanja - scintigrafija miokarda, jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija srca (eng.

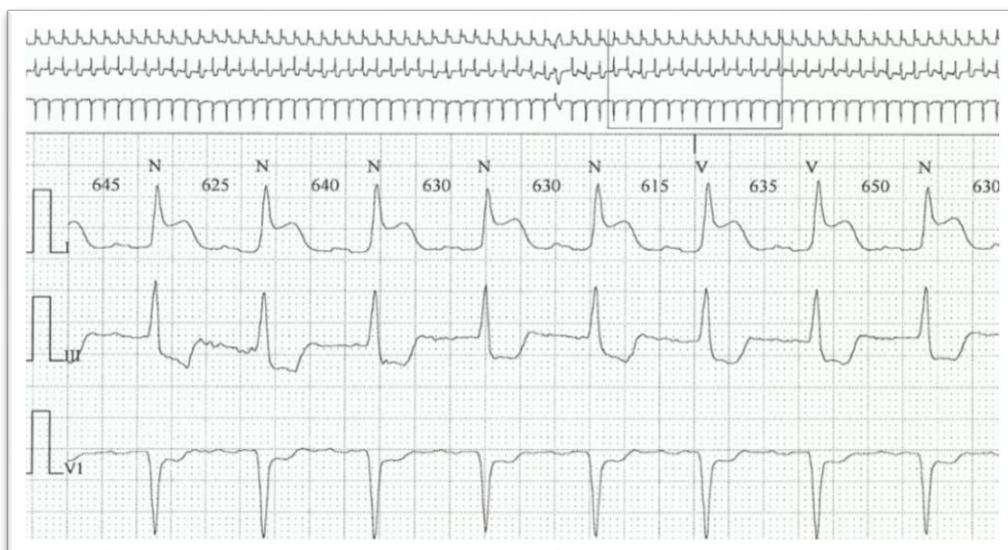
*single photon emission computed tomography* - SPECT) i pozitronska emisijska tomografija (PET) srca te ehokardiografija i stres-ehokardiografija

- anatomske testove: MSCT-koronarografija i magnetna rezonancija srca (eng. *cardiac magnetic resonance* – CMR) koja je doduše uz gadolinij i primjenu adenzina zapravo kombinacija funkcionalne i anatomske pretrage.

Najčešće je u dijagnostici stabilne koronarne bolesti prva pretraga ergometrija odnosno test opterećenja (18). No, to vrijedi samo kod bolesnika koji mogu izdržati umjereno ili veliko fizičko opterećenje i nemaju komorbiditete koji ih onemogućavaju u hodaњу i/ili općenito fizičkoj aktivnosti (jer se opterećenje može obaviti i na biciklu) (26-29). Ukratko, ergometrija je neinvazivna i za sada najjednostavnija i najdostupnija metoda tijekom koje se ispitanike podvrgava standardiziranom opterećenju i može se primijeniti na velikom broju bolesnika (29). Osjetljivost i specifičnost ergometrije u dijagnostici koronarne bolesti iznose 70-77% i 65-80% u općoj populaciji, no treba napomenuti da za razliku od populacije muškaraca u osjetljivost ergometrije u populaciji žena iznosi samo 61% (54-68%), a specifičnost 70% (64-75%) (24, 27-29). Zbog nedostatno dobre učinkovitosti ergometrije, kao i činjenice da bolesnici trebaju izdržati barem umjereno fizičko opterećenje i uz to imati interpretabilni EKG, u zadnjih tridesetak godina razvijaju se i sve više upotrebljavaju nove, neinvazivne dijagnostičke metode.

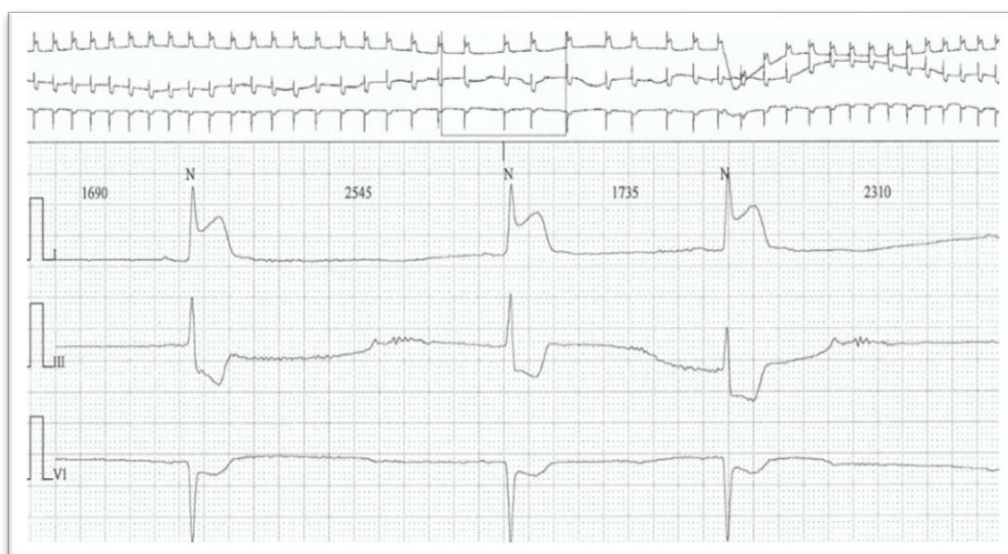
#### 1.3.7.1. Holter-EKG

Holter-EKG-om, kojim se neprekidno prati EKG bolesnika tijekom 24 sata, katkad i 48 sati, bilježe se eventualne patološke promjene ST spojnice kao i različite, najčešće intermitentne aritmije koje su često posljedica koronarne bolesti, no uz dosta nisku osjetljivost (26), no riječ je o razmjerno jeftinoj i lako dostupnoj metodi u kardiološkoj dijagnostičkoj obradi.



a)

Slika 1.3.7. a) Zapis 24h-holter-EKG-a s elevacijom ST spojnice uz razvoj totalnog bloka AV provođenja - elevacija ST segmenta



b)

Slika 1.3.7. b) Zapis 24h-holter-EKG-a s elevacijom ST spojnice uz razvoj totalnog bloka AV provođenja - elevacija ST segmenta uz totalni AV blok

### 1.3.7.2. Ehokardiografija

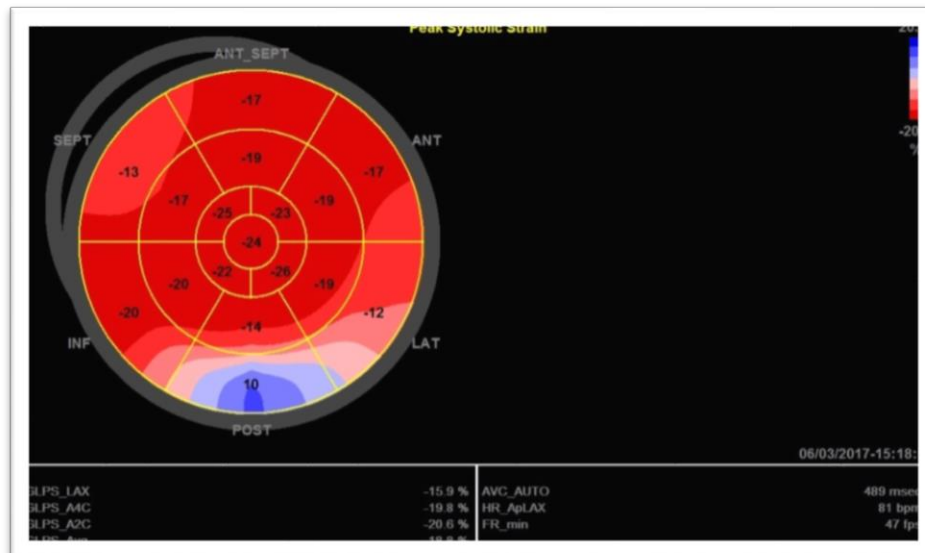
Ehokardiografija odnosno ultrazvuk srca je slikovna metoda za prikaz srca i velikih krvnih žila. Transtorakalna ehokardiografija (TTE) je postala rutinska pretraga tijekom kardiološke obrade i koristi se u bolesnika u kojih postoji sumnja na strukturne i funkcionalne bolesti. Jednodimenzionalna (M-mod) i dvodimenzionalna ehokardiografija se najčešće koriste, dok kontrastna, kolor-dopler i spektralna-dopler ehokardiografija daju dodatne informacije. Omogućava nam odličan uvid u stanje srčanog mišića, uključujući procjenu veličine, oblika, sistoličke funkcije – osobito lijevog ventrikula, zatim procjenu debljine stijenki i njihovih kontrakcija, odnosno eventualnih segmentalnih ispada kontraktiliteta (asinerģije) koje mogu upućivati na koronarnu bolest srca, ishemiju miokarda i eventualno područje akutnog ili preboljelog infarkta miokarda. Također, doplerske tehnike pomažu u procjeni bolesti zalistaka koje mogu doprinositi ishemiji ili koje su posljedica ishemije miokarda. Služi i za procjenu dijasoličke funkcije lijevog ventrikula, što je prema nekim istraživanjima prvi, ali vrlo nespecifičan znak ishemijske bolesti srca (najčešće je posljedica hipertrofije stijenki i tlačnog opterećenja, ali i drugih patologija miokarda) (30, 31). To nije najspecifičnija metoda u dijagnostici koronarne bolesti, no nezaobilazna je u ukupnoj kardiološkoj evaluaciji, a najveća joj je prednost, osim što je neinvazivna, to da ne zahtijeva posebnu pripremu bolesnika, nije preskupa, nema komplikacija te je danas, barem u Hrvatskoj, relativno lako dostupna (32-36).

Transezofagijska ehokardiografija (TEE) je podvrsta ehokardiografije koja je djelomično invazivna. Naime, ultrazvučna sonda nalazi se na vrhu endoskopske sonde kojom se ulazi u jednjak bolesnika i srce se prikazuje kroz jednjak i bolje prikazuje stražnje strukture srca (npr. lijevi atrij, aurikula, septumi), valvularni aparat te se koristi u slučajevima kada je transtorakalni pristup nemoguć ili vrlo otežan (adipozni bolesnici, bolesnici s KOPB-om, traumom i/ili deformacijom prsnog koša) (33, 35). No, uloga TEE-a u dijagnostici koronarne bolesti srca je ograničena jer ne pruža dodatne/nove informacije u odnosu na TTE te se u ovoj indikaciji koristi u vrlo rijetkim i specifičnim slučajevima (33, 37).

### 1.3.7.3. Stres-ehokardiografija

Stres-ehokardiografija odnosno ehokardiografija uz opterećenje miokarda je TTE koji se radi prije, za vrijeme i nakon fizičkog opterećenja (najčešće na pokretnoj traci) ili farmakološkog

opterećenja (najčešće intravenskom primjenom dobutamina). Stres-ehokardiografija omogućuje prikaz regionalnih ispada kinetike stijenki miokarda, koji su posljedica koronarne insuficijencije u opterećenju te dodatno omogućuje procjenu proširenosti i lokalizacije koronarne bolesti, kao i samu reverzibilnost (38, 39). Fizičko opterećenje i farmakološki protokoli su standardizirani i vrlo su slični onima koji se koriste u ergometriji odnosno kod radionuklidnih testova u opterećenju (33, 40). Pretraga se izvodi na sljedeći način: na samom početku učini se transtorakalna ehokardiografija u mirovanju kako bi se prikazalo bazalno stanje tj. miokard u mirovanju. Nakon toga bolesnica započinje hodanje po pokretnoj traci ili joj se započne infuzija dobutamina kako bi se frekvencija srca podigla na ciljnu frekvenciju (najčešće minimalno na 80% maksimalne frekvencije predviđene za trenutnu životnu dob bolesnice). Kada se postigne zadovoljavajuća frekvencija, ponovno se učini ehokardiografija (sada je to u opterećenju) te se uspoređuje s prvotnim ehokardiografskim nalazom u mirovanju. Na taj način procjenjuje se kontraktilnost stijenki miokarda ventrikula i posredno prisutnost koronarne bolesti srca. Prema smjernicama Američkog kardiološkog društva (AHA), stres-ehokardiografija je indicirana u žena sa simptomima angine pectoris i s umjerenim rizikom za koronarnu bolest srca (33, 41). Nadalje, farmakološko opterećenje preporučuje se samo kod onih bolesnica koje ne mogu izvršiti fizičko opterećenje (zbog komorbiditeta ili simptoma, ne mogu pratiti traku, itd). Prema svim većim, kliničkim istraživanjima stres-ehokardiografija je učinkovitija od ergometrije, osobito u populaciji žena, s osjetljivošću od 79-81% i specifičnošću 83-86%, uz napomenu da je ipak osjetljivost stres-ehokardiografije u žena manja kada se uspoređi s onom u populaciji muškaraca, dok razlike nema kad je riječ o specifičnosti (24, 33, 37, 40, 42-44). U velikom kliničkom istraživanju na više od 4200 žena koje su podvrgnute stres-ehokardiografiji, petogodišnje preživljenje onih kojima je isključena ishemija miokarda iznosilo je 99,4%, a 95% kod onih kojima je dokazana ishemija uslijed koronarne bolesti (39). Kad je izvide stručnjaci, učinkovitost i prediktivna vrijednost stres-ehokardiografije slična je onoj radionuklidne perfuzije miokarda u opterećenju, a odabir pretrage često ovisi o dostupnosti metode, cijeni i iskustvu liječnika (41, 43). Međutim, glavna je prednost stres-ehokardiografije izostanak ionizirajućeg zračenja, osobito u području toraksa, što je vrlo važno u populaciji žena.



Slika 1.3.7.3. Nalaz globalnog longitudinalnog straina tijekom stres-ehokardiografije – vidljiv ispad kinetike u posteriornoj stijenci što upućuje na prisutnost koronarne bolesti

#### 1.3.7.4. Radionuklidne metode

Kod radionuklidnih (izotopskih) metoda oslikavanja odnosno metoda za prikaz miokarda i srčanih struktura odnosno šupljina upotrebljavaju se radioaktivni pripravci - radiofarmaci (najčešće talij 201, tehnecij 99m i fluorodeoksiglukoz) (45, 46). To je zapravo ionizirajuće zračenje, a koriste se posebni detektori (gama kamera) za stvaranje slike nakon ubrizgavanja radioaktivnog materijala. Te metode prvotno se koriste za procjenu koronarne bolesti, ali i za bolesti srčanih zalistaka i kongenitalnih bolesti srca, zatim kardiomiopatija i drugih bolesti srca (45, 47). Koriste se za prikaz perfuzije miokarda i otkrivanje reverzibilnih ili ireverzibilnih ispada perfuzije, a puno rjeđe se koristi radionuklidna ventrikulografija za određivanje sistoličke funkcije klijetke i otkrivanje regionalnih ispada kontraktilnosti te za, također vrlo rijetko, valvularnu patologiju (insuficijencije zalistaka) odnosno procjenu intrakardijalnih spojeva (eng. *shuntova*) (47). U Hrvatskoj se najčešće primjenjuje scintigrafija miokarda u testu opterećenja jer je najdostupnija, zatim SPECT, a rijetko PET srca. Radionuklidno oslikavanje perfuzije miokarda u opterećenju je osjetljivije (65-75%) i specifičnije (70-80%) od ergometrije, a kombiniranjem nalaza obje metode povećava se osjetljivost za utvrđivanje koronarne bolesti (47-51). Oslikavanje perfuzije miokarda je posebno korisno u bolesnika koji inicijalno u mirovanju prije opterećenja imaju patološke promjene u EKG-u, a koje mogu

utjecati na tumačenje promjena u EKG–u nastalih tijekom opterećenja, tj. maskirati ishemijske promjene (npr. s blokom lijeve grane ili drugim smetnjama provođenja, oni s ugrađenim elektrostimulatorom, na terapiji digitalisom i dr.) (47-50).

Kod oslikavanja perfuzije miokarda, izotope (radionuklide) primijenjene intravenski preuzima miokard ovisno o perfuziji. Područje ili područja smanjene apsorpcije zapravo predstavljaju područja relativne i/ili apsolutne ishemije te se najčešće vrši u opterećenju tj. s testovima opterećenja. U patofiziologiji koronarne bolesti poremećaj perfuzije miokarda nastaje prije i može se utvrditi prije promjena u EKG-u te segmentalnih poremećaja kontraktilnosti u ehokardiografiji. Farmakološko opterećenje postiže se dobutaminom, adenozinom (stres vazodilatacijom) ili puno rjeđe dipiridamolom, dok su najčešće korišteni radiofarmaci: tehnecij-99m sestamibi (Tc 99m-MIBI), talij-klorid (TL-201) i za PET – fluorodeoksiglukoza (FDG) (46, 47).

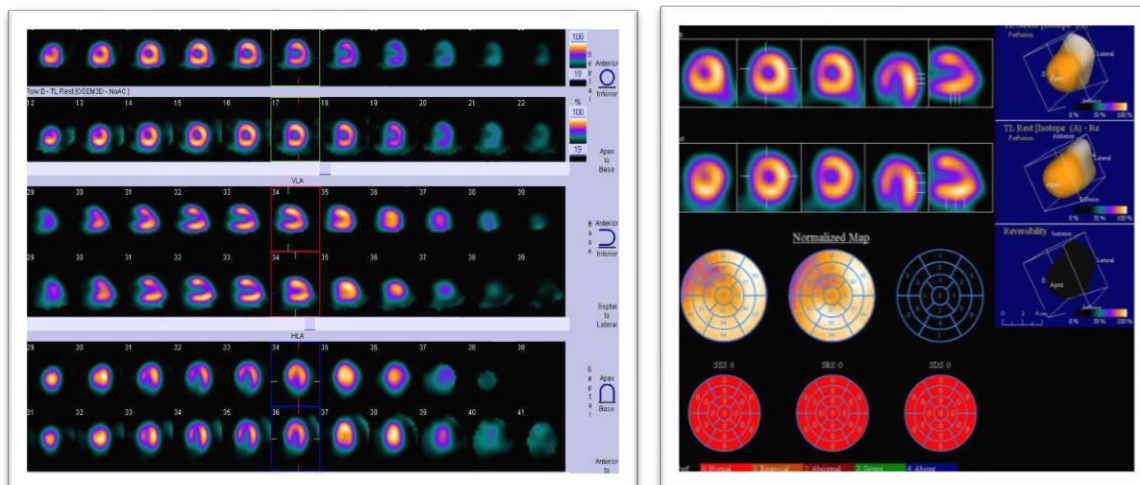
Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) srca

Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (eng. *single-photon emission computed tomography* - SPECT) miokarda koristi sustav rotirajućih kamera i tomografsku rekonstrukciju da bi stvorila 3D sliku. Radi se o kvantitativnim prikazima perfuzije miokarda, regionalne i globalne sistoličke funkcije ponajprije lijevog ventrikula te end-sistoličkih i end-dijastoličkih volumena (46). To je metoda koja se koristi u dijagnostičkom algoritmu kod simptomatskih žena s intermedijarnim rizikom za stabilnu koronarnu bolest (10, 11, 25, 43, 48). U usporedbi s ergometrijom ima veću učinkovitost, no samo kada se izvodi u opterećenju (fizičkom ili farmakološkom) i uz kontinuirano praćenje EKG-a (25, 52). SPECT uz fizičko opterećenje s kontinuiranim snimanjem EKG-a preporučuje se kod simptomatskih žena s intermedijarnim rizikom za koronarnu bolest koje imaju promjene u inicijalnom EKG-u, a s farmakološkim opterećenjem kod simptomatskih žena s intermedijarnim rizikom za koronarnu bolest koje imaju promjene u inicijalnom EKG-u, ali i one koje nemaju promjene u EKG-u i nisu sposobne izdržati ili izvesti fizičko opterećenje ili u fizičkom opterećenju postići adekvatnu srčanu frekvenciju (18, 43, 48). Učinkovitost SPECT-a znatno varira ovisno o istraživanju, no osjetljivost iznosi između 78% i 88% (prosječno 82%), a specifičnost 64-91% (prosječno 72%), uz napomenu da su te brojke prosječno veće kod farmakološki induciranog (osobito vazodilatator-stres) opterećenja miokarda (osjetljivost 86-91%, specifičnost 80-90%) (25, 53-

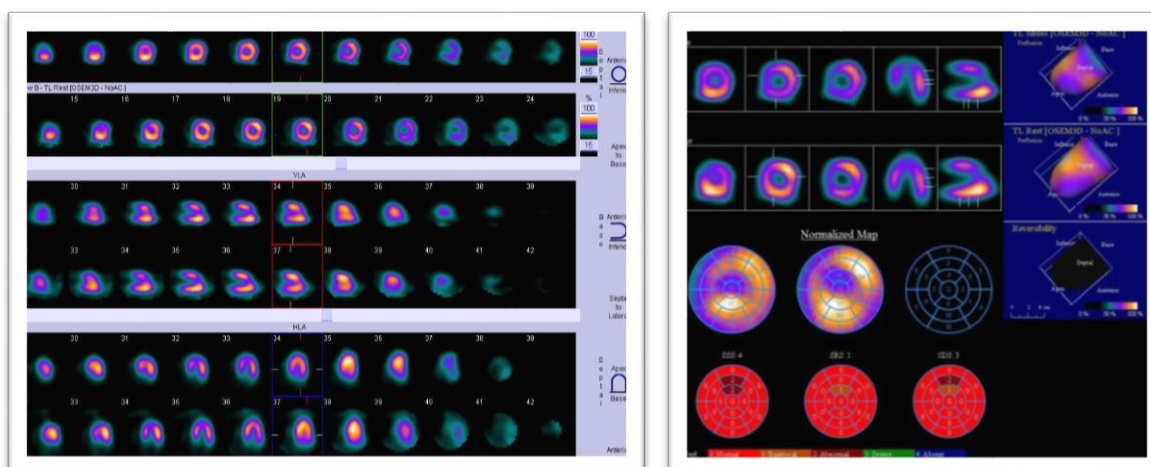
55). Kada se nalaz ergometrije i SPECT-a promatra zajedno, tada je osjetljivost i specifičnost > 88% (56). U meta-analizama, što se tiče dijagnostike koronarne bolesti u žena, nema razlike u učinkovitosti stres-SPECT-a i stres-ehokardiografije s osjetljivošću 77-81% i specifičnosti 63-73%, no nema istraživanja u kojem se izravno uspoređuju (57, 58). Ipak, prema meta analizi u koju je uključena 21 studija s više od 4100 žena učinkovitost SPECT-a s talijem bila je značajno manja u žena u odnosu na muškarce (osjetljivost 78% vs 85%, specifičnost 64% vs 85% (28), ali postoje određena istraživanja koja ne nalaze razliku učinkovitosti među spolovima (59). Sa SPECT-om se mogu bolje utvrditi abnormalnosti perfuzije i mala infarcirana područja inferiorne i posteriorne stijenke kao i arterije odgovorne za ishemiju. Može se i kvantificirati masa infarciranog i vijabilnog miokarda, što je bitno za prognozu bolesti (24, 60). Ograničenja metode su smanjena osjetljivost kod debelih osoba, osoba jako male konstitucije koje posljedično imaju malu masu miokarda i srčane šupljine te osobito nepovoljno i nepoželjno nakupljanje izotopa u području dojki zbog mogućeg utjecaja na incidenciju tumora i zbog atenuacije izotopa što ometa interpretaciju nalaza tj. povećava se broj lažno pozitivnih nalaza i smanjuje specifičnost (48, 61, 62).

Radioaktivni talij-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ), koji djeluje kao analog kalija, bio je originalni marker korišten u testovima opterećenja. Protokol izvođenja je sljedeći: ubrizga se intravenski u maksimalnom opterećenju bolesnice i oslikava sa SPECT-om te se nakon 4 sata ponovno ubrizga polovica originalne doze tijekom odmora i ponavlja snimanje SPECT-om. Nakon testa opterećenja neravnoteža perfuzije između normalnih koronarnih arterija i onih distalno od stenoze čini se kao relativno smanjenje u preuzimanju  $^{201}\text{Tl}$  u područjima koje opskrbljuju stenozirane arterije. Zbog toga što karakteristike oslikavanja s  $^{201}\text{Tl}$  nisu idealne za gama kameru, razvijen je tehnecij-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) i to nekoliko markera: sestamibi koji je najčešće korišten te tetrofosmin i teboroksim (27, 63). Postoje različiti protokoli npr. dvodnevno opterećenje – odmor, jednodnevni odmor – opterećenje i jednodnevno opterećenje – odmor – opterećenje. Slabljenje (atenuacija) aktivnosti miokarda prouzročeno mekim tkivom koje se nalazi iznad srca može biti odgovorno za lažno pozitivne rezultate, a dojke su najčešći uzrok slabljenja aktivnosti u žena (62, 64). Slabljenje aktivnosti prouzročeno ošitom i abdominalnim sadržajem može uzrokovati lažne defekte inferiorne stijenke ventrikula u oba spola, no nešto češće u muškaraca, iako je općenito slabljenje aktivnosti vjerojatnije sa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nego sa  $^{201}\text{Tl}$  (62-64).

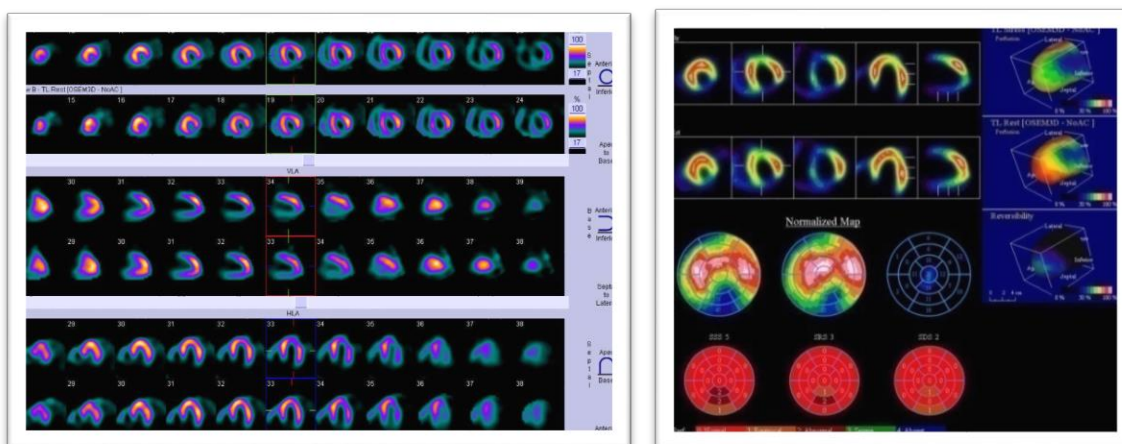




Slika 1.3.7.4. a) Stres-SPECT miokarda s  $^{201}\text{Tl}$  (uz opterećenje na bicikl-ergometru) - uredan nalaz koji isključuje ishemijske promjene



Slika 1.3.7.4. b) Stres-SPECT miokarda s  $^{201}\text{Tl}$  (uz opterećenje na bicikl-ergometru) - patološki nalaz koji upućuje na ishemiju anteroapikalne stijenke i interventrikularnog septuma



Slika 1.3.7.4. c) Stres-SPECT miokarda s  $^{201}\text{Tl}$  (uz opterećenje na bicikl-ergometru) - patološki nalaz koji upućuje na ishemiju inferiorne stijenke i interventrikularnog septuma uz znakove opterećenja desnog ventrikula

#### Pozitronska emisijska tomografija (PET) srca

Pozitronska emisijska tomografija (PET) srca može prikazati i metabolizam i perfuziju miokarda. Za perfuziju se koriste ugljik-11 ( $^{11}\text{C}$ )  $\text{CO}_2$ , kisik-15 ( $^{15}\text{O}$ ) voda, dušik-13 ( $^{13}\text{N}$ ) amonijak i rubidij-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ) (46, 65). Jedino  $^{82}\text{Rb}$  ne zahtijeva ciklotron na mjestu gdje se pretraga obavlja jer je dovoljno stabilan (66). Metaboličke tvari su deoksiglukoza označena fluorom-18 ( $^{18}\text{F}$ ) (FDG) ili  $^{11}\text{C}$  acetatom. Poluvrijeme  $^{18}\text{F}$  je dovoljno dugačko (110 min) da se FDG može proizvesti i dopremiti na mjesto gdje se pretraga obavlja. PET ima bolju prostornu rezoluciju u odnosu na SPECT, korigira prostornu atenuaciju i može evaluirati koronarnu rezervu (60, 67, 68). Osjetljivost je veća od perfuzijskog oslikavanja radionuklidnim miokarda, iznosi oko 90%, a specifičnost oko 85-90% (61, 66, 69, 70). Stres-PET srca s vazodilatatorom uz izotop rubidij ( $\text{Rb}82$ ) indiciran je kod adipoznih žena koje ne mogu izvršiti adekvatno fizičko opterećenje, a zbog debljine i velikih dojki atenuacija kod SPECT-a ometa interpretaciju i smanjuje točnost nalaza (18, 28, 61, 66).

FDG otkriva pojačan metabolizam glukoze u uvjetima ishemije i zato može razlučiti ishemični, no još uvijek vijabilni (živi) miokard od miokarda koji je pretvoren u ožiljak. PET oslikavanje s FDG-om je jako korisno za probir bolesnika pogodnih za revaskularizaciju miokarda ili za odustajanje od iste kad se posumnja u ožiljno tkivo, što je vrlo velika dodatna vrijednost PET-a u ovom dijagnostičkom algoritmu (61). Navedena indikacija jedino može opravdati njegovu

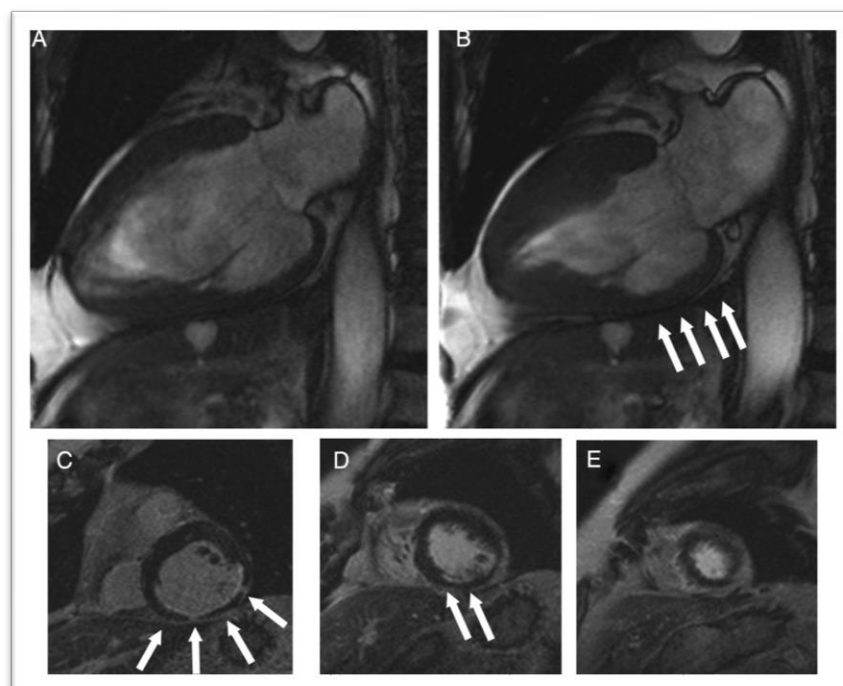
vrlo visoku cijenu. Također, indikacije za PET oslikavanje perfuzije miokarda jesu bolesnici s nejasnim nalazom SPECT-a, bolesnici s diskonkordantnim nalazima EKG-a, SPECT-a i kliničke slike te vrlo debeli bolesnici, odnosno žene s vrlo velikim grudima, a za PET oslikavanje metabolizma utvrđivanje je li miokard vijabilan kod nalaza SPECT-a koji upućuje na ireverzibilni defekt punjenja tj. ožiljak (20, 68, 69, 71).

#### 1.3.7.5. Magnetska rezonancija srca

Magnetska rezonancija srca odnosno kardiovaskularna magnetska rezonancija (eng. *cardiovascular magnetic resonance* - CMR) je u zadnjih petnaestak godina postala klinički dokazana i razmjerno sveobuhvatna, neinvazivna dijagnostička pretraga u kardiologiji (72). Razvoj MR tehnologije omogućuje njezinu sve širu primjenu u raznim područjima kardiologije. Glavne prednosti CMR-a su visoka prostorna rezolucija, izvrsna reproducibilnost, izostanak ionizirajućeg zračenja, brojne tehnike prikaza unutar jedne metode te mogućnost 3D rekonstrukcija, zatim gadolinij koji kao kontrastno sredstvo ima znatno manji rizik od alergijske reakcije i kontrastom inducirane nefropatije u usporedbi s jodnim kontrastima, ali uz nedostatke poput potrebe za puno većom suradljivosti bolesnika tijekom snimanja i kontraindiciranosti kod prisutnosti feromagnetskih objekta u organizmu te manje prostorne razlučivosti od CT-a, čime je ograničena procjena manjih struktura poput koronarnih arterija (72-74). Nadalje, prema Američkom kardiološkom društvu CMR, baš kao i MSCT koronarografija, ima slabiju učinkovitost u bolesnika s aritmijama (najčešće s fibrilacijom atrijske i ventrikulske ekstrasistolije) te jako debelih osoba zbog smanjene rezolucije (74). Sekvencijski CMR nakon ubrizgavanja paramagnetskog kontrastnog sredstva (gadolinij–dietilen–triamin pentaocetna kiselina [Gd–DTPA]) daje sliku perfuzije miokarda vrlo visoke rezolucije. CMR može ocijeniti i vitalnost miokarda procjenjujući kontraktilni odgovor na inotropnu stimulaciju dobutaminom ili koristeći adenozin i kontrastno sredstvo (75).

Koronarna bolest je jedna od osnovnih kliničkih indikacija za CMR kojom se vrlo dobro može procijeniti volumen, masa i funkcija lijeve i desne klijetke. Usto je jako važna procjena perfuzije miokarda s gadolinijem (eng. *late-gadolinium enhancement*) te što je još važnije procjena vijabilnosti miokarda (75-77). Nadalje, može se procjenjivati regionalna kontraktilnost po segmentima stijenke lijevog ventrikula tijekom mirovanja ili uz opterećenje primjenom dobutamina, dok se procjena perfuzije čini uz primjenu adenozina te se (iako slabije od CT-a)

mogu vidjeti i anatomske anomalije koronarnih arterija, no ipak puno bolje velikih krvnih žila (78-80).



Slika 1.3.7.5. Nalaz MR srca s prikazom perfuzije miokarda s gadolinijem uz jasan ispad kontraktilnost inferiorne stijenke lijevog ventrikula (A - diastola 2-chamber prikaz, B - sistola uz hipokineziju inferiorne stijenke (strelice); C, D i E - kratka parasternalna os: C - bazalno, D - midventrikularno i E - apikalno) (preuzeto s [eurheartj.oxfordjournals.org](http://eurheartj.oxfordjournals.org) – Flaschkampf et al. (81))

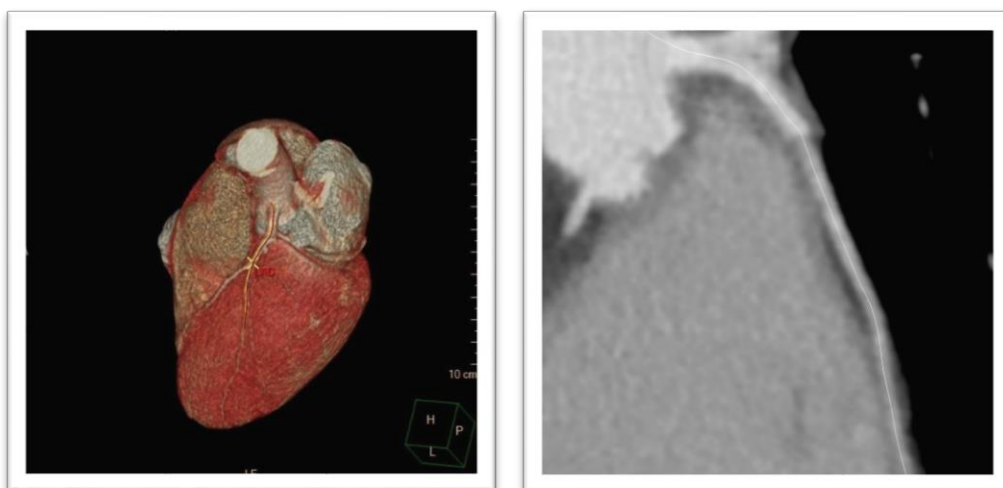
U kliničkim istraživanjima CMR se pokazao kao najučinkovitija metoda u procjeni vijabilnosti miokarda, ali i vrlo učinkovit, usporedivo s radionuklidnim metodama uz opterećenje, u procjeni perfuzije miokarda i učinkovitiji od njih u detekciji subendokardijalnih ishemija (50, 75, 82, 83). CMR nije metoda probira kod bolesnika bez anginoznih tegoba (52, 74, 83). Iako su klinička istraživanja za CMR, osobito u populaciji žena relativno mala (200 do 300 bolesnika), CMR za detekciju koronarne bolesti u žena ima prosječnu osjetljivost 70-75% i specifičnost 82-86% (24, 25, 60, 72-75, 78, 80, 83). Uz opterećenje s dobutaminom CMR ima osjetljivost i specifičnost oko 85%, dok uz vazodilatatorski stres adenozinom i *late-gadolinium enhancement* navedene vrijednosti rastu do 90-95% i za osjetljivost i za specifičnost (24, 25, 60, 72-75, 78, 80, 83). No, CMR je iznimno osjetljiv u bolesnika sa sindromom X tj. bolesnika s anginoznim tegobama i urednom koronarografijom (koronarna bolest na razini

mikrocirkulacije) jer se kod određenog postotka tih žena CMR-om utvrdi subendokardijalna ishemija koja se ne manifestira ni na radionuklidnim metodama niti ima ispada kontraktilnosti kod stres-ehokardiografije (72, 78, 83-85).

Druge važne indikacije za CMR jesu: neishemijske kardiomiopatije (aritmogena displazija desne klijetke, hipertrofijska, dilatacijska i restriktivna), miokarditisi, bolesti perikarda, kongenitalne srčane mane, anomalni spojevi ("shunt") u srcu, tumori srca, valvularne greške te bolesti aorte, ali i procjena anatomije plućnih vena i lijevog atrija (72, 74).

#### 1.3.7.6. MSCT koronarografija

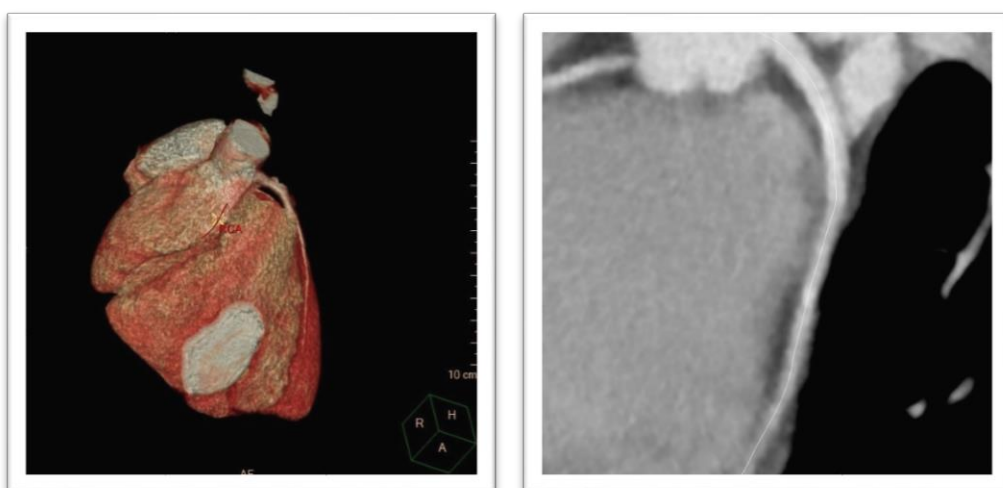
MSCT (eng. *multi-slice computed tomography*) koronarografija je jedini pravi anatomski test u neinvazivnoj dijagnostici koronarne bolesti srca jer je CMR zapravo kombinacija anatomskeg testa i funkcionalnog prikaza koronarne cirkulacije. MSCT koronarografijom dobiva se pravi anatomski prikaz koronarnog sliva, a značajnom stenozom se smatra > 50% suženje koronarne arterije. Prednosti su vrlo visoka prostorna rezolucija koja omogućuje prikaz manjih struktura srca (koronarne arterije) i njihove promjene, relativno visoka dostupnost (osobito u odnosu na CMR u Hrvatskoj) i relativno kratko trajanje pretrage (75, 86). Nedostaci su izlaganje ionizirajućem zračenju te kao i kod CMR-a slabija učinkovitost kod jako debelih bolesnika i onih s aritmijama, kao i nemogućnost utvrđivanja koronarne bolesti na razini mikrocirkulacije - sindrom X, gdje su CMR i radionuklidne metode mnogo učinkovitije (75, 87). MSCT koronarografija je indicirana u žena s netipičnim simptomima uz srednji rizik za koronarnu bolest (43, 52, 88). Kod žena s visokim rizikom za koronarnu bolest MSCT koronarografija nije indicirana jer je bolje odmah učiniti klasičnu, invazivnu koronarografiju jer je nećemo moći izbjeći u te skupine bolesnica, a samo ih onda izlažemo dodatnim dozama zračenja te nije indicirana u asimptomatskih bolesnica ni u bolesnica s malim rizikom za koronarnu bolest odnosno kao ni CMR ne bi trebala biti klasična metoda probira (20, 25, 43, 60, 88, 89).



Slika 1.3.7.6. a) Uredan nalaz MSCT koronarografije – prikaz RIVA-e



Slika 1.3.7.6. b) Uredan nalaz MSCT koronarografije - prikaz Acx



Slika 1.3.7.6. c) Uredan nalaz MSCT koronarografije - prikaz ACD

Meijboom i suradnici utvrdili su da je MSCT koronarografija vrlo učinkovita u utvrđivanju stenoza proksimalnih segmenata koronarnih arterija, dok je to puno slabije za distalne segmente i to osobito u ženskoj populaciji (90, 91). Vrlo je točna u slučaju urednog nalaza, tj. ima vrlo visoku negativnu prediktivnu vrijednost (skoro 100%), osobito kod osoba mlađe i srednje životne dobi (90, 92-95). Međutim, često je nedovoljno precizna u osoba starije životne dobi s visokim stupnjem kalcifikacije stijenki krvnih žila te, ako su prisutna suženja koronarnih arterija, teško je procijeniti koliko su ona značajna s obzirom na to da se radi o anatomske, a ne funkcionalnoj pretrazi (93-95). No, prema meta-analizama MSCT koronarografija svakako je učinkovitija od ergometrije s ukupnom osjetljivošću oko 80-90% i specifičnosti 70-85%, s nešto nižim postotcima u žena (94, 96). Ipak, prema ACCURACY studiji osjetljivost i specifičnost MSCT koronarografije za stenoze > 70% iznosi 94% i 83% te nije bilo razlike među spolovima, a jedina razlika među spolovima bila je u pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti za stenoze > 70% koja je kod žena iznosila 77%, a kod muškaraca čak 90% (94, 97, 98).

Može se zaključiti da su sve navedene neinvazivne metode (stres ehokardiografija, perfuzijska scintigrafija miokarda, SPECT i MR srca) uz fizičko ili farmakološki inducirano opterećenje miokarda te MSCT koronarografija kao isključivo anatomska metoda, pokazale veću učinkovitost od ergometrije u dijagnostici stabilne koronarne bolesti: osjetljivost i specifičnost 75-90 %, uz napomenu da je MR srca najučinkovitija od svih navedenih (27, 29, 95, 99-103). Također, sve navedene metode razmjerno su skupe i relativno teško dostupne ili uopće nedostupne te zahtijevaju multidisciplinarni pristup. Nadalje, većina njih koristi opterećenje (bilo fizičko ili farmakološki inducirano) s kojim dolazi mogućnost komplikacija (baš kao i kod ergometrije), kao i intravenska kontrastna sredstva koja mogu uzrokovati oštećenje bubrežne funkcije i ne smiju se koristiti kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem te mogućnost alergijskih reakcija. Usto su radionuklidne metode i MSCT koronarografija metode tijekom kojih je bolesnica izložena ionizirajućem zračenju, osobito u području prsišta, što je osobito nepovoljno s obzirom na to da je tumor (karcinom) dojke još uvijek najčešća maligna bolest u žena.

### 1.3.8. Koronarografija

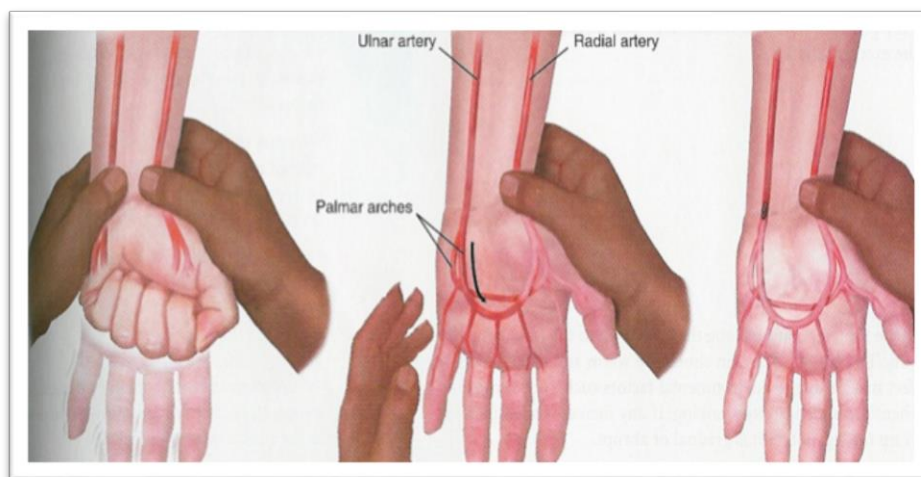
Koronarografija ili angiografija koronarnih arterija je najvažnija procedura u dijagnostici koronarne bolesti jer omogućuje izravnu vizualizaciju koronarne cirkulacije, odnosno gdje su koronarne arterije sužene ili zatvorene (104, 105). To je invazivna radiološka metoda koja osim što je dijagnostička, može biti i terapijska metoda te zahtijeva boravak u bolnici najčešće tri do pet dana. Izvodi se u visokospecijaliziranim, tercijskim bolničkim centrima, u posebno opremljenom laboratoriju za kateterizaciju srca prema aktualnim međunarodnim smjernicama za izvođenje koronarografije i eventualne perkutane koronarne intervencije (PCI – dilatacija koronarne arterije i/ili ugradnja stentova odnosno endovaskularnih potpornica) (11, 26, 106, 107). U Hrvatskoj koronarografije izvode intervencijski kardiolozi. Trenutačno u Hrvatskoj koronarografiju izvodi ukupno 13 bolnica od čega njih 11 i primarnu PCI tj. hitne koronarografije kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda 24 sata dnevno, 7 dana u tjednu (108, 109).

Gledano kroz povijest, A. Gruntzig je 1974. izveo prvu angioplastiku na periferim arterijama u čovjeka, a zatim je na animalnom modelu prikazao i prvu uspješnu dilataciju stenozirane koronarne arterije. On je, zajedno s Milerom i Hanaom, 1977. u San Franciscu tijekom elektivnog aortokoronarnog premoštenja, napravio i prvu dilataciju koronarne arterije. Gruntzig je 16. rujna 1977. prvi puta napravio i samostalnu perkutanu koronarnu intervenciju koja je danas temelj liječenja koronarne bolesti (110, 111). J. Puel je u Toulouseu (Francuska) 1986. ugradio prvi stent u koronarnu arteriju, čime je omogućena još učinkovitija i šira upotreba perkutanih koronarnih intervencija (110).

Preduvjet za izvođenje koronarografije je postavljanje arterijskog pristupa. Mjesto punkcije je radijalna arterija iznad ručnog zgloba (na lijevoj ili desnoj ruci) ili femoralna arterija koja se nalazi u preponi (obično se koristi desna noga). U današnje vrijeme je transradijalni pristup metoda izbora, osobito u centru s velikim volumenom transradijalnih procedura (što je Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice) i u rukama iskusnog intervencijskog kardiologa, a u svrhu smanjenja lokalnih komplikacija, manjih i većih krvarenja, brže mobilizacije bolesnika i otpuštanja na kućnu njegu te posljedično smanjenja troškova hospitalizacije (112, 113). Kod određivanja mjesta punkcije potrebno je napraviti Allenov test kojim se procjenjuje prohodnost ulnarne arterije i učinkovitost anastomoza palmarnog luka, a u svrhu prevencije eventualne insuficijencije arterijske cirkulacije šake ako se kojim slučajem

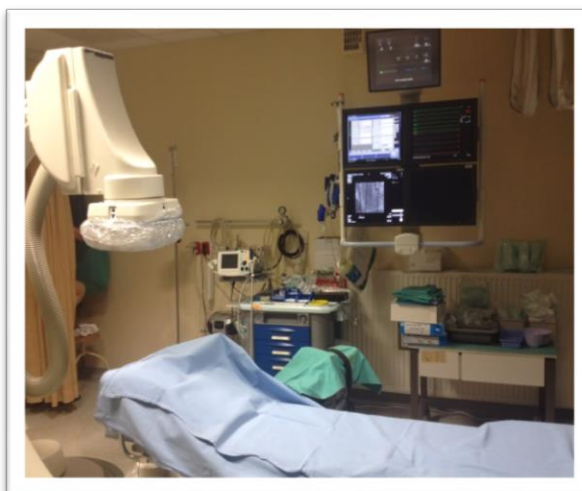
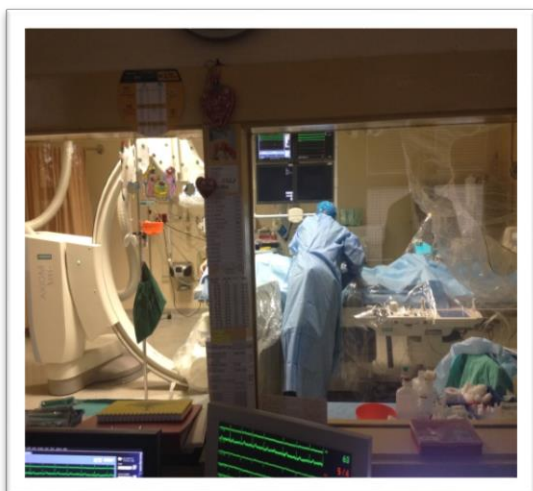


oštetiti radijalna arterija što nije nemoguće s obzirom na veličinu katetera kojima se ona sondira (114).

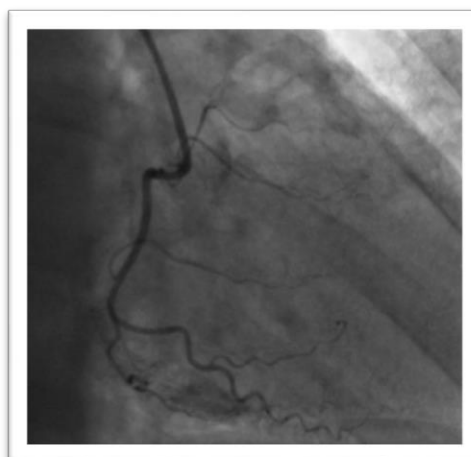


Slika 1.3.8.-1. Princip Allenovog testa (preuzeto iz Kumar and Clark Clinical Medicine, 6th ed. (8))

Nakon detaljne pripreme potrebnog materijala i mjesta punkcije, posebnim se tehnikama u arteriju (art. radialis, art. femoralis) postavi uvodnica (eng. *sheath*). Uvodnica omogućuje korištenje različitih vrsta žica i katetera bez krvarenja. Nakon toga se, uz primjenu kontrastnog sredstva za vrijeme rendgenskog snimanja odnosno dijaskopije, prikazuju koronarne arterije (RIVA, ACx i ACD) i ogranci te njihove eventualne stenoze (11). Procedura se izvodi u kardiopulmonalno kompenziranom stanju bolesnice uz uredan sinusni ritam ili regulirane frekvencije eventulanih aritmija te pri punoj svijesti bolesnice koja leži ne leđima na pokretnom stolu koji se ovisno o potrebi pomiče u svim smjerovima. Radiološko oslikavanje odnosno snimanje izvodi se rendgenološkim tehnikama, a rendgenske zrake isporučuje takozvani C-luk (izvor i detektor RTG-zraka je u obliku slova C) koji je također pokretan i može se pomicati ovisno o tijeku procedure.



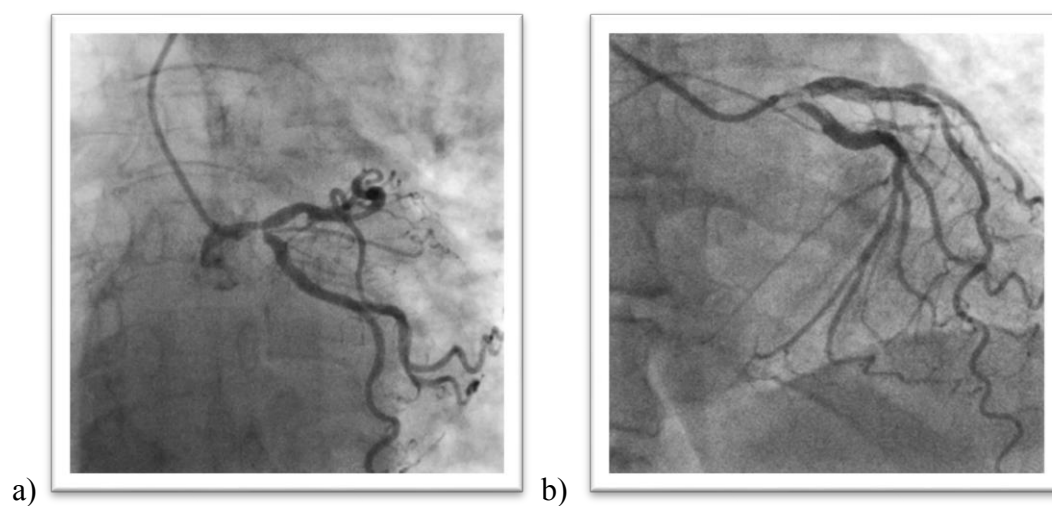
Slika 1.3.8.-2. Sala za koronarografiju u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice



Slika 1.3.8.-3. a) Uredan nalaz koronarografije



Slika 1.3.8.-3. b) Uredan nalaz koronarografije



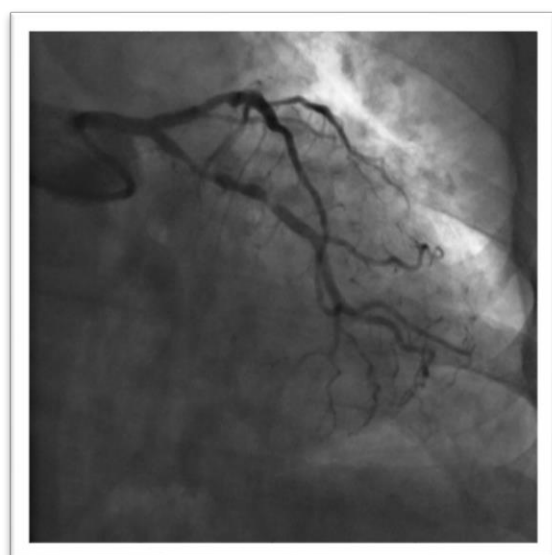
Slika 1.3.8.-4. Stenoza debla lijeve koronarne arterije (a – značajna stenoza, b – subokluzija)



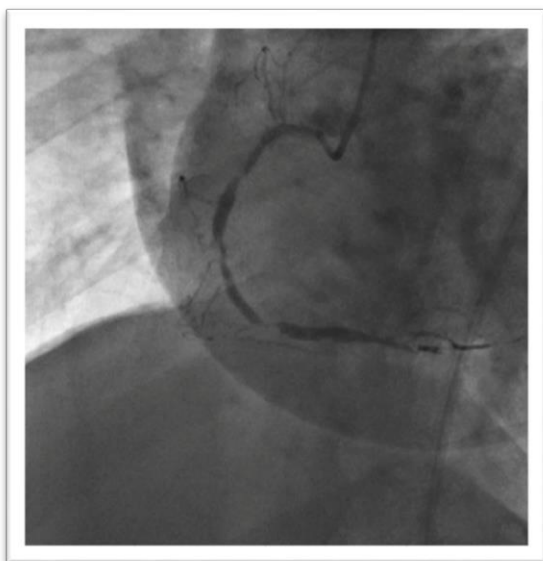
Slika 1.3.8.-5. Značajna stenoza proksimalnog segmenta RIVA-c (85-90%)



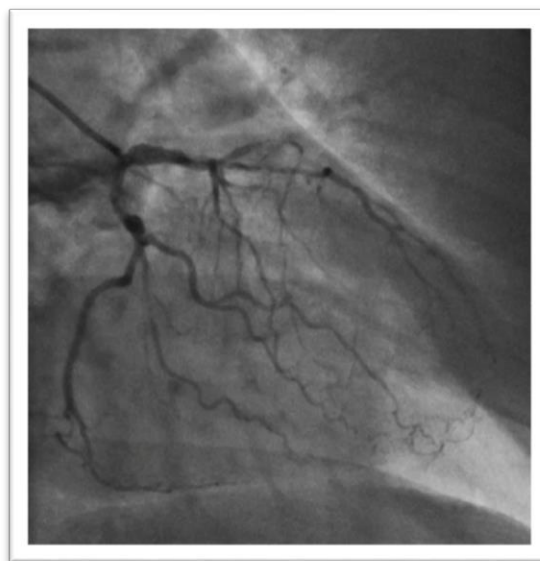
Slika 1.3.8.-6. Značajna stenoza srednjeg segmenta ACD (99% - subokluzija)



Slika 1.3.8.-7. Značajna stenoza proksimalnog segmenta ACx (95-99%)



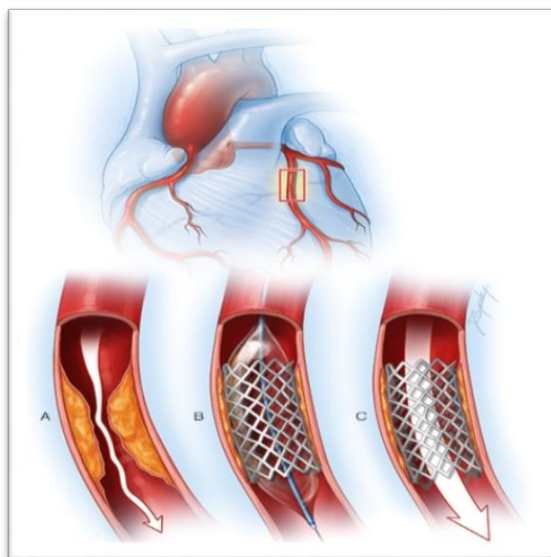
a)



b)

Slika 1.3.8.-8. Trožilna koronarna bolest s visokim Syntax zbrojem u sudionice istraživanja: a – prikaz desne koronarne arterije, b – prikaz lijeve koronarne arterije

Ovisno o nalazu, interventni kardiolog odlučuje o daljnjem postupku i ako je potrebno napravi dilataciju jedne ili više koronarnih arterija i ugrađuje stent ili stentove u područje značajnih suženja koronarnih arterija (106). Sama procedura traje od desetak minuta do duže od sat vremena ovisno o nalazu i potrebi PCI-ja, no prosječno oko 40 minuta. Doze zračenja koje se isporučuju na razini su zračenja pri snimanju CT-a prsnog koša, a to je približno kao 150 običnih radioloških snimaka srca i pluća u dva smjera, no ako je potrebna koronarna intervencija i ugradnja stenta ili njih više, tada su doze zračenja puno veće (115).



Slika 1.3.8.-9. Grafički prikaz ugradnje stenta (endovaskularne potpornice) (preuzeto s [www.mayo.edu/research](http://www.mayo.edu/research))



Slika 1.3.8.-10. Makroskopski prikaz aterosklerotski promijenjene koronarne arterije i stenta koji je bio ugrađen u značajnu stenozu

Koronarografija ima određena ograničenja u procjeni značajnosti suženja koronarnih arterija, uz značajnu subjektivnost i varijabilnost između intervencijskih kardiologa (116-119). To se najviše odnosi na suženja granične značajnosti, tzv. intermedijarne stenoze 60-80%, zbog čega je iznimno važno znati anamnestičke podatke o kliničkoj simptomatologiji i procijeniti korelaciju kliničke slike i utvrđene stenoze (118). Zbog navedenog su u kliničku primjenu ušle neangiografske metode procjene koronarne cirkulacije: FFR i iFR, te IVUS (116). FFR (eng. *fractional flow reserve*) i iFR (eng. *instantaneous wave-free ratio*) koja ne koristi adenozin primjenjuju se tijekom koronarografije kao dodatne metode za funkcionalnu procjenu značajnosti intermedijarnih, ali i jasno značajnih stenoza ( $< 90\%$ ), osobito u slučajevima kada su anamnestički podaci nejasni i tegobe atipične, a neinvazivni testovi inkonkluzivni ili su postojale kontraindikacije za njihovo izvođenje. Te su metode važne i u bolesnika s višežilnom koronarnom bolesti i jasnom kliničkom simptomatologijom, kao i kod bolesnika s trožilnom bolešću jer omogućuju reklasifikaciju ozbiljnosti bolesti i Syntax bodovanje te prema tome određuju metodu revaskularizacije (koronarna intervencija ili kardiokirurško aortokoronarno premoštenje). U stabilnoj koronarnoj bolesti, intervencija je indicirana kod stenoza s vrijednošću FFR-a  $< 0,80$ , kod iFR-a ta vrijednost iznosi  $< 0,86$ , a stenoze s vrijednošću  $> 0,93$  su neznčajne (120, 121). IVUS (eng. *intravascular ultrasound*) omogućuje vrhunsku i izravnu vizualizaciju intraluminalne i transmuralne anatomije stijenke koronarne arterije. To je metoda kojom se može precizno potvrditi optimalna ugradnja stenta (npr. bez apozicije, disekcije, pomaka plaka) i analizirati morfologija aterosklerotskog plaka, a klinički se najčešće koristi uprocjeni težine stenoze debla lijeve koronarne arterije kao indikacije za revaskularizaciju, ali površina lumena debla mora biti minimalno  $6 \text{ mm}^2$  (122, 123). Međutim, navedene metode nisu dostupne u svakodnevnoj praksi u Hrvatskoj, osim u pojedinim centrima i to periodički, a razlozi su ponajprije financijske prirode (22).

Stopa komplikacija kod elektivne koronarografije iznosi manje od 2% (104, 124). To su: smrt 0,01%, infarkt miokarda 0,05%, moždani udar 0,07%, ali i drugi embolijski incidenti, zatim vaskularne komplikacije 0,7-1,5% i to najčešće na mjestu arterijskog pristupa, oštećenje koronarnih arterija (disekcija, ruptura), perikardijalni izljev te malignei druge hemodinamski ne/značajne aritmije 0,6% (106, 125-131). U moguće komplikacije ubrajaju se i alergijske reakcije na primijenjeni kontrast, zatim infekcije (bakterijemije, ali i infektivni endokarditisi) te kontrastom inducirano oštećenje bubrežne funkcije (eng. *Contrast Induced Nephropathy* –

CIN), što je osobito naglašeno kod bolesnika s preegzistirajućom kroničnom renalnom insuficijencijom, a koji se može prevenirati adekvatnim protokolima iv. hidracije prije i nakon procedure (126, 132-135). Kad je riječ o infekcijama povezanim s koronarografijom, one nisu tako rijetke kako se čini. Naime, Ramsdale i suradnici su 2004. utvrdili da je čak u 18% bolesnika unutar prvih sat vremena i u 12% unutar 12h od procedure pozitivna hemokultura, najčešće izoliran *S. aureus*, no nitko od bolesnika nije razvio simptome septičkog stanja (136). Nadalje, febrilno stanje je relativna kontraindikacija za provođenje koronarografije i prvo se treba razjasniti i sanirati infekcija.

Od navedenih komplikacija, najčešće su vaskularne komplikacije na mjestu punkcije i najčešće su relativno bezazlene, osobito kod transradijalnog pristupa, jer ne povećavaju morbiditet već samo trajanje hospitalizacije (124-126, 137, 138). No, velika krvarenja su povezana ne samo s produljenjem hospitalizacije i potrebom za transfuzijskim liječenjem, nego i s manjim dugoročnim preživljenjem (124, 137). Zbog svega navedenog, a bez obzira na to što su komplikacije koronarografije razmjerno rijetke, veliku važnost ima postojanje jasne indikacije za provođenje iste te jasna moguća dobrobit koja treba nadmašiti rizik svih mogućih komplikacija. Također, rizik od komplikacija je veći kod bolesnika starije životne dobi, te onih s većim brojem komorbiditeta kao npr. šećerna bolest, kronična renalna insuficijencija, itd., ali bitno je napomenuti da rizik komplikacija ovisi i o iskustvu operatera tj. intervencijskog kardiologa i cijelog tima odnosno volumenu PCI centra (što je on veći to je rizik komplikacija manji) (124, 126).

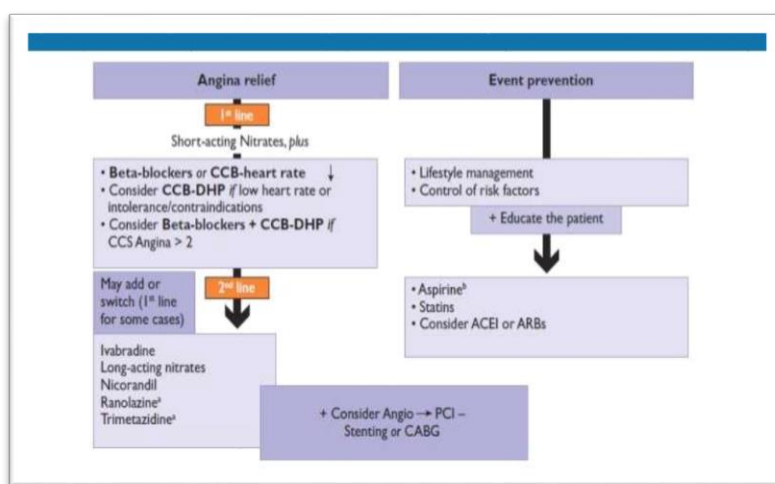
### 1.3.9. Liječenje stabilne koronarne bolesti

#### 1.3.9.1. Medikamentna terapija

Medikamentna terapija koronarne bolesti se sastoji od farmakološke terapije kontrole simptoma te prevencije akutnog kornarnog sindroma što uključuje i terapiju svih čimbenika rizika, osobito onih najznačajnijih (26). To se ponajprije odnosi na liječenje arterijske hipertenzije koja je danas u velikom postotku populacije nedovoljno dobro liječena s prihvaćanjem suboptimalnih vrijednosti arterijskog tlaka iako postoji veliki broj antihipertenziva i njihovih fiksni kombinacija. U terapiji hipertenzije koriste se: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima - ACE inhibitori kao prva linija ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) u slučaju



nuspojava na ACE inhibitore, zatim blokatori Ca-kanala, diuretici i beta-blokatori (11, 107, 139). Veliki dio problema neadekvatnog liječenja hipertenzije rezultat je u needuciranosti bolesnika, što se očituje u niskoj razini suradljivosti, ali i u hipodoziranju antihipertenzivne terapije od strane liječnika obiteljske medicine, ali i kardiologa (140). Nadalje, važno je naglasiti da veliki problem predstavlja i visoki dnevni unos kuhinjske soli (natrij-klorid - NaCl) u organizam, što se pokušava barem djelomično ograničiti i regulirati zakonskim propisima dozvoljenih količina soli u prehrambenim proizvodima, no ti se propisi u Hrvatskoj tek uvode ili su već doneseni, ali ih se rijetki pridržavaju (141, 142).



Slika 1.3.9. Medikamentno liječenje stabilne angine pectoris (preuzeto s [eurheartj.oxfordjournals.org](http://eurheartj.oxfordjournals.org). - Fihn et al (25))

Nadalje, vrlo je bitno liječiti hiperlipidemiju, ponajprije promjenom prehrambenih navika, ali svakako i uvođenjem statina u terapiju. Prema zadnjim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) cilj terapije su vrijednosti LDL kolesterola  $< 1,8$  mmol/L ili  $> 50\%$ -tni pad kroz nekoliko mjeseci ako se ne može postići apsolutna ciljna vrijednost ukupnog kolesterola (143). U tu svrhu osim statina (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin), možemo odlučiti uvesti i dodatnu terapiju fibratima i drugim nestatinskim lijekovima (fenofibrat, ezetimab, itd). Naravno, važno je paziti na moguće nuspojave koje su kod primjene statina relativno česte, osobito ako se primijene u visokim dozama (jetrena lezija, miozitis, mučnina, umor, ...) (144, 145).

Vrlo je važna dobra regulacija glikemije u bolesnika sa šećernom bolesti bilo da se to postiže peroralnim antidijabeticima ili inzulinskom terapijom ili pak kombinacijom lijekova iz obje

skupine. Uredne ili zadovoljavajuće vrijednosti glikemije tijekom dana i vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) pokazale su znatnu protektivnu vrijednost u prevenciji koronarne bolesti odnosno njezine progresije (146).

U liječenju i prevenciji vrlo su važni i antitrombocitni lijekovi tj. antiagregacijska terapija. Acetilsalicilna kiselina (ASK) uzima se doživotno osim kod alergije ili izraženih kontraindikacija (npr. aktivno gastrointestinalno krvarenje). ASK se ireverzibilno veže za trombocite i inhibira ciklooksigenazu i agregaciju trombocita. U slučaju ugradnje stenta/ova indiciran je uz ASK i klopidoogrel ili tikagrelol kroz određeno vrijeme, najčešće 12 mjeseci (107).

Beta-blokatori su vrlo važni u liječenju stabilne angine pektoris. Oni ublažavaju anginozne simptome, smanjuju rizik i incidenciju infarkta miokarda i nagle srčane smrti te ukupnu smrtnost od kardiovaskularnih bolesti bolje nego bilo koja druga skupina lijekova. Preko  $\beta$ -1 adrenergičkih receptora djeluju negativno inotropno i kronotropno smanjujući potrebu miokarda za kisikom što kroz dulje vrijeme djeluje izrazito protektivno na miokard, a uz to djeluju i kao antihipertenzivi (107). Dostupni su i vrlo učinkoviti različiti  $\beta$ -blokatori: nebivolol, bisoprolol, karvedilol, metoprolol, propranolol, a njihova doza se kroz vrijeme može postupno povećati sve dok to nije ograničeno bradikardijom ili eventualnim nuspojavama (147). Bolesnicima koji ne mogu uzimati  $\beta$ -blokatore (npr. KOPB-ovci, astmatičari, inicijalno bradikardni ili sa smetnjama provodnog sustava srca) najčešće se propisuju blokatori Ca-kanala s negativnim kronotropnim učinkom (diltiazem, verapamil) (107, 148).

Nitrati s produljenim djelovanjem su uz  $\beta$ -blokatore temelj simptomatskog liječenja stabilne koronarne bolesti (107). U oralne nitrate ubrajaju se izosorbid dinitrat i mononitrat, čiji učinak traje 4–6 sati, dok su pripravci izosorbid-mononitrata s postupnim otpuštanjem djelotvorni gotovo 24 sata (149). Bitno je paziti da se ne razvije tolerancija na nitrate, što dovodi do njihove neučinkovitosti, a prevenira se pravilnim i pametnim doziranjem. S obzirom na to da je rizik infarkta miokarda najveći u jutarnjim satima, preporučuje se ne uzimati nitrate u ranovečernjim satima. U akutnom napadaju angine pektoris (tijekom ili odmah nakon fizičkog ili emocionalnog napora) nitroglicerina primijenjen sublingvalno najučinkovitiji je lijek (107, 149) koji je 1878. preporučio i u upotrebu uveo W. Murrell (7).

Blokatori Ca-kanala mogu se koristiti i kao antihipertenzivni lijekovi, ali i isključivo kao terapija kontrole anginoznih tegoba, osobito ako su simptomi prisutni unatoč primjeni nitrata i/ili nepodnošenja nitrata. Blokatori Ca-kanala su od posebne koristi kad postoji arterijska hipertenzija i spazam urednih ili aterosklerotski promijenjenih koronarnih arterija (107). Dihidropiridini (npr. nifedipin, amlodipin, felodipin) nemaju kronotropni učinak, a amlodipin ima najslabiji negativni inotropni učinak pa se može propisati bolesnicima sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. Diltiazem i verapamil imaju negativno kronotropno i inotropno djelovanje i ne smiju se propisivati kod bolesnika sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (150).

U novije su vrijeme razvijeni i klinički dostupni moderniji antianginalni lijekovi: trimetazidin, ranolazin, ivabradin, koji su se prema velikim kliničkim istraživanjima pokazali učinkovitost u liječenju i kontroli simptoma angine pectoris (107, 147, 151). No, ti su lijekovi u Hrvatskoj za široku populaciju bolesnika razmjerno nedostupni, jer se moraju nadoplatiti (22).

Osim medikamentne terapije, u liječenju koronarne bolesti, a osobito kontroli rizičnih čimbenika vrlo je važna promjena prehrambenih navika, redovita fizička aktivnost i regulacija tjelesne težine (139).

Specifičnost kod liječenja angine pectoris je sindrom X tj. osobe s anginoznim tegobama kojima je koronarografijom isključena značajna opstruktivna koronarna bolest, a među kojima dominiraju žene. Preporučena terapija za sindrom X su  $\beta$ -blokatori koji znatno smanjuju simptomatologiju, statini i ACE inhibitori koji izravno i posredno smanjuju endotelnu disfunkciju, zatim trimetazidin i ranolazin te svakako povećanje fizičke aktivnosti i promjena životnih navika (107, 151-154).

#### 1.3.9.2. Perkutana koronarna intervencija

Koronarografija je indicirana kod bolesnika s jasnim patološkim nalazom jednog od neinvazivnih testova odnosno bolesnika s tipičnim simptomima angine pectoris i visokim rizikom za koronarnu bolest. Perkutana koronarna intervencija (PCI) - angioplastika, balon-dilatacija i/ili ugradnja stentova razmatra se za vrijeme koronarografije ako su stenoze koronarnih arterija značajne ( $> 70\%$ ). Izbor između perkutane koronarne intervencije i kardiokirurškog premoštenja koronarnih arterija (CABG) ovisi o proširenosti bolesti i lokalizaciji stenoza, ali dijelom i o iskustvu operatera te u određenoj mjeri želji bolesnika (106).

PCI se obično preporučuje kod bolesti jedne ili dvije žila sa stenozama koje su anatomske pogodnosti za stentiranje. Lezije koje su dugačke, jako kalcificirane ili se nalaze na bifurkaciji arterije često nisu pogodne za PCI, no s razvojem tehnologije, osobito stentova, PCI se koristi u sve složenijim slučajevima. Stentovi koji otpuštaju lijek (eng. *drug-eluting stent* - DES) čine „zlatni standard“ u modernoj intervencijskoj kardiologiji u usporedbi s običnim metalnim stentovima (eng. *bare-metal stent* - BMS), što u Hrvatskoj nažalost još uvijek nije slučaj (106). Naime, u 2015. udio ugrađenih DES stentova iznosio je 40% (22). Nakon stentiranja, ASK se nadopunjuje klopidogrelom najmanje 6 tjedana, najčešće 12 mjeseci, a moguće i dugotrajno (107). Bolesnici se mogu brzo vratiti uobičajenim aktivnostima, ali naporan fizički rad trebao bi se izbjegavati u prvih 4-6 tjedana od PCI-ja.

#### 1.3.9.3. Kardiokirurško aortokoronarno premoštenje koronarnih arterija

Kod aortokoronarnog premoštenja koronarnih arterija (CABG) kardijalni kirurg koristi dijelove autologne vene (najčešće vena saphena magna) ili arterije (lijeva i/ili desna unutarnja mamarna arterija - LIMA i RIMA) kako bi premostio stenozirani ili okludirani dio koronarne arterije. Aortokoronarno premoštenje je metoda koja prema postojećim smjernicama ima prednost u odnosu na PCI u određenih skupina bolesnika: s trožilnom koronarnom bolesti, kada je koronarna bolest kompleksna i Syntax zbroj iznosi  $> 22$ , zatim kod koronarne bolesti sa stenozom debla lijeve koronarne arterije i osobito ako bolesnici imaju i šećernu bolest te kod drugih rjeđe prisutnih indikacija (96, 106, 155-159). Nakon operacije postupno se povećava postotak suženja proksimalne stenoze/opstrukcije premoštenih koronarnih arterija tj. nativna stenoza progredira. Oko 85% venskih prenosnica ostaje prohodno u prvoj godini, no većina se okludira kroz 10 godina, dok približno 95% prenosnica s unutarnjom mamarnom arterijom ostaje prohodno dulje od 10 godina uz činjenicu da arterija hipertrofira kako bi se prilagodila povećanom protoku. Zatvaranje venske prenosnice može nastupiti rano stvaranjem tromba ili nakon nekoliko godina uslijed ateroskleroze koja izaziva postupnu degeneraciju intime i medije (160-162). Nakon upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok za vrijeme kardiokirurškog zahvata, otprilike četvrtina bolesnika razvije određeni stupanj kognitivnog poremećaja, što je najvjerojatnije izazvano mikroembolijama uslijed prolaska krvi kroz aparat za izvantjelesni krvotok (163-165). Kognitivni poremećaj je najčešće blagog stupnja, ali može biti i težeg stupnja te trajati nekoliko tjedana, ali i biti dugotrajan. Kada je to moguće, preferira se zahvat aortokoronarnog premoštenja s tzv. *"off-pump"* metodom tj. procedura se izvodi na uredno

kucajućem srcu, a koristi se stabilizator onog dijela miokarda na kojem se operira odnosno šiva premoštenje (163-165). CABG je vrlo učinkovit u bolesnika s teškim stupnjem angine pectoris, urednom veličinom i sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula uz malo dodatnih komorbiditeta te u dijabetičara kod kojih je prema nekim istraživanjima znatno bolji od PCI-ja (106, 155, 158, 166, 167). Osobit nedostatak kardiokirurške revaskularizacije u Hrvatskoj je duga lista čekanja za zahvat (22).

## 1.4. Specifičnosti koronarne bolesti u populaciji žena

Postoji mnogo razlika između spolova vezano uz koronarnu bolest. Žene starije od 50 godina s tipičnim ili atipičnim simptomima angine pectoris kao i žene mlađe od 50 s tipičnim simptomima angine pectoris klasificiraju se prema AHA-i i Europskom kardiološkom društvu (ESC) kao osobe s intermedijarnim ili visokim rizikom za koronarnu bolest ovisno o rizičnim čimbenicima (20, 25, 168-170). Za sve ostale tj. sve asimptomatske žene i žene mlađe od 50 godina s atipičnim simptomima, smatra se da imaju niski rizik odnosno nisku pretestnu vjerojatnost za koronarnu bolest, osim ako imaju šećernu bolest ili im je utvrđena periferna arterijska bolest. Žene se češće javljaju u hitnu službu od muškaraca (4 milijuna vs 2.4 milijuna godišnje u SAD-u) zbog kardiovaskularnih problema, no najčešći simptomi nisu tipični za anginu pectoris: umor, slabost, poremećaj spavanja i nedostatak zraka, zatim žgaravica, mučnina, dispneja i intolerancija napora (52, 171, 172). Ipak, atipične ili tipične anginozne tegobe dominiraju kao prvi znak koronarne bolesti u žena, dok je to kod muškaraca rjeđe i najčešće je prvi znak koronarne bolesti akutni srčani udar ili čak nagla srčana smrt (eng. *sudden cardiac death* - SCD). Prema CASS studiji, 30% žena s tipičnim anginoznim simptomima te čak 64% žena s atipičnim anginoznim tegobama imalo je urednu koronarografiju, dok su kod muškaraca te brojke 7% i 34% (173). Slični postotci su utvrđeni i u drugim kliničkim istraživanjima (168, 174-178). Žene u usporedbi s muškarcima imaju više različitih simptoma i izraženije simptome tj. simptome težeg stupnja usprkos činjenici da je u žena koronarna bolest u prosjeku ipak manje ekstenzivna i teška (179, 180). Također, tipična stenokardija je kod žena rjeđe posljedica koronarne bolesti nego kod muškaraca, dok je u WISE studiji čak 65% žena s dokazanom koronarnom bolesti imalo isključivo atipične simptome (181, 182). Nadalje, u više je istraživanja utvrđeno da Framinghamski zbroj rizika (eng. *Framingham risk score*) za ishemijsku bolest srca, koji je temeljen na jednoj od najvećih kliničkih studija s vrlo dugim razdobljem praćenja bolesnika, podcjenjuje rizik koronarne bolesti u žena (183-186). Žene s koronarnom bolesti imaju veći mortalitet i morbiditet u odnosu na muškarce, iako je incidencija koronarne bolesti manja nego u muškoj populaciji, ali se javlja se u starijoj životnoj dobi u odnosu na muškarce (182, 186, 187). Žene također češće umiru nakon prve epizode akutnog koronarnog sindroma, a najčešće je razlog starija dob u kojoj se javlja prvi akutni koronarni sindrom, zatim više komorbiditeta u toj dobi te što je vrlo važno, manje agresivna terapija koju dobivaju (169, 186-188). Nadalje, iako je kod žena sistolička disfunkcija lijevog ventrikula u

sklopu ishemijske bolesti srca rjeđa, one češće imaju manifestnu kardijalnu dekompenzaciju i budu hospitalizirane (186-188). Dugoročna prognoza žena s akutnim koronarnim sindromom nepovoljnija je nego u muškaraca, no ukupno je bolja i značajno bolja u usporedbi s muškarcima ako se koronarna bolest utvrdi prije akutnog incidenta tj. u stabilnoj fazi (186). Epidemiološki gledano čak 32% žena starijih od 40 godina ima povišeni rizik za koronarnu bolest i srčani udar. Ipak, koronarna bolest javlja se 10 godina kasnije u odnosu na muškarce tj. prevalencija je jednaka između muškaraca i žena s razlikom u dobnim skupinama od 10 godina, a prvi infarkt javlja se s odgodom od 20 godina. To osobito vrijedi za žene prije menopauze, a nakon menopauze ta se razlika postepeno smanjuje, ali se nikad ne izgubi (179, 181, 182, 189). Iako je koronarna bolest najčešća u žena starijih od 60 godina, ona je danas tolika raširena da je u žena u dobi do 35 godina češći uzrok smrti nego tumor dojke (188, 190). Osim osnovnih epidemioloških razlika i simptomatologije, postoje još mnoge klinički bitne razlike među spolovima vezano uz koronarnu bolest. Naime, u akutnom koronarnom sindromu žene imaju manji porast troponina i kreatin-kinaze, a veći porast C-reaktivnog proteina i moždanog natrijuretskog peptida (BNP) (191-194). Žene imaju srce manje mase koje je „tvrđe“, a isto tako imaju manje i tvrđe krvne žile (195-197). Čak i kada se napravi korekcija prema površini tijela, žene imaju arterije manjih površina odnosno arterije ukupno manje veličine što može dodatno pojačavati i naglašavati anginozne simptome kod stenoza koronarnih arterija i/ili disfunkcije endotela (196). Nadalje, žene češće imaju endotelnu disfunkciju i sklonost vazospazmu (182, 198, 199). Dodatno pogoršanje endotelne funkcije potiče nikotinizam (u Hrvatskoj nažalost čak 27,1% žena puši, najviše u dobi 25-45 godina), hipertenzija, hiperlipidemija i šećerna bolest (36, 198-201). To se dodatno pogoršava u menopauzi jer je endotelna funkcija djelomično regulirana estrogenom, koji osim poticanja izlučivanja NO-a i čuvanja endotela, smanjuje upalnu reakciju, povećava osjetljivost na inzulin i ubrzava ukupni metabolizam te promiče stupanj preživljenja kardiomiocita (200, 202, 203). Usto, postmenopauzalno dolazi do porasta vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola, a razina HDL ostaje ista (204). Povećani unos ugljikohidrata i masti, uz sve manju fizičku aktivnost i vremena za odmor, dovodi do porasta tjelesne mase, hiperlipidemije i intolerancije glukoze uz inzulinsku rezistenciju (205). Zbog toga su starije i deblje žene sklonije hipertenziji, hiperlipidemiji, šećernoj bolesti, perifernoj arterijskoj bolesti, nestabilnoj angini pectoris kao i težim stupnjevima anginoznih simptoma prema CCS klasifikaciji (CCS III i IV) (179, 205-207). No,

sve žene, uključujući i konstitucijski manje žene, imaju veću prevalenciju hipertenzije, hiperlipidemije i šećerne bolesti, ali i kronične renalne insuficijencije u odnosu na muški spol (208-210). Valja naglasiti da žene s metaboličkim sindromom imaju najveći rizik od koronarne bolesti od svih skupina u općoj populaciji (169, 211). Nadalje, disfunkcija ovulacije općenito odnosno pojedinih specifični uzroci iste, kao npr. funkcijska hipotalamična amenoreja, povezani su s povišenim rizikom od koronarne bolesti i preranim razvojem ateroskleroze koronarne cirkulacije (204). Sindrom policističnih jajnika (PCOS) koji je povezan s visokim rizikom razvoja šećerne bolesti i metaboličkog sindroma, te preeklampsija i gestacijski dijabetes povezani su s povišenim rizikom koronarne bolesti (78, 212-215). U više istraživanja utvrđena je veća prevalencija negativne remodelacije koronarnih arterija u žena u usporedbi s muškarcima, kao i povećana disfunkcija endotela uz posljedičnu nemogućnost arterija i arteriola da se dilatiraju uslijed ograničene produkcije vazodilatatora NO (dušik-monoksida) od strane endotelnih stanica (198, 199, 216). Žene češće imaju psihičke i psihijatrijske tegobe nakon akutnog koronarnog sindroma, najčešće u obliku depresivnog sindroma, što često rezultira manjom kvalitetom života, ali i nižim stupanjem fizičke aktivnosti u tijeku i nakon razdoblja oporavka (217-220). Slično vrijedi i za stabilnu koronarnu bolest (219, 221-223). U žena s akutnim koronarnim sindromom koronarografijom nije utvrđena značajna opstruktivna koronarna bolest u njih 10-25% (ovisno o istraživanju), a kod muškaraca taj postotak iznosi 6-10% (224, 225).

Sindrom X je klinički sindrom koji uključuje tipičnu kliničku sliku angine pektoris uz uredne epikardne koronarne arterije na koronarografiji i smatra se posljedicom poremećaja koronarne mikrocirkulacije (11). Sindrom X je puno češći u žena nego u muškaraca, dok je „tiha“ ishemija, tj. patološka koronarografija bez kliničke simptomatologije, znatno češća u muškaraca (168, 226). Sindrom X je uzrok tegoba kod 30% bolesnica koje imaju urednu koronarografiju, koja je bila indicirana na temelju tipične simptomatologije angine pektoris i patološkog nalaza stres-testiranja (ergometrije ili stres-ehokardiografije ili pak stres-radionuklidnih metoda) (227). Većina bolesnica sa sindrom X su žene u postmenopauzi, njih otprilike 70% (188, 228, 229). Žene sa sindromom X imaju ukupno veći rizik kardiovaskularnih incidenata bez obzira na to što u koronarografiji nemaju značajnih stenoza koronarnih arterija (216, 224, 230).

Što se tiče dijagnostike, puno je teže osloniti se na simptomatologiju kod žena, koja je često atipična (171-176, 179, 180). Ergometrija je najčešće korištena metoda, no zbog više



čimbenika, osjetljivost kod žena iznosi oko 60%, a specifičnost oko 70% (28). Ti čimbenici su (172-178, 196-201, 214, 224):

- male koronarne arterije, manji broj stenoza i zahvaćenih koronarnih arterija tj. česta jednostruka koronarna bolest
- česta bolest mikrovaskulature tj. sindrom X
- vaskularni spazam, odnosno sklonost spazmu
- ograničeni kapacitet fizičkog opterećenja
- artefakti u EKG-u zbog dojki i anatomije
- manji lijevi ventrikul i manja masa miokarda
- neprimjereno otpuštanje katekolamina i hormonski utjecaj estrogena/progesterona na češće lažno pozitivne nalaze.

No, ergometrija ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, a učinkovitost se može povećati kombiniranjem s nalazom radionuklidnog oslikavanja perfuzije miokarda ili stres-ehokardiografijom (23, 56).

Što se tiče liječenja, žene primaju manje terapije za koronarnu bolest i njezine rizične čimbenike nego muškarci, najčešće zbog disimulacije simptoma, osobito u starijoj životnoj dobi, ali i česte atipične kliničke slike (169, 188, 231-234). Žene dulje od muškaraca odgađaju odlazak kod liječnika i u bolnicu nakon pojave simptoma angine pectoris, no neka istraživanja su to dokazala samo kod žena starijih od 65 godina, dok one mlađe od 65 jednako dugo čekaju kao i muškarci (235-237). Tzv. Yentl-ov sindrom je pojava u kojoj se koronarna bolest smatra bolesti muškaraca i posljedično su žene manje referirane na dijagnostičke, ali i terapijske procedure. To uključuje i činjenicu da zbog tog razmišljanja žene čak nisu svjesne anginoznih simptoma te ih ne vrednuju adekvatno i zbog toga kasno traže liječniku pomoć (188, 189, 238). Sindrom je dobio naziv prema židovskoj heroini Isaac Singer, koja se maskirala u dječaka da bi bila educirana o filozofiji Talmuda, a termin je upotrijebila B. Healy, prva žena na čelu *National Health Institutea* u Sjedinjenim Američkim Državama (238). Također, osobe starije životne dobi, u kojih je koronarna bolest češća u žena, rjeđe traže liječničku pomoć ili to odgađaju dosta dugo dok tome pridonosi i činjenica da žene u toj dobi žive same (češće su udovice), zbog čega se dodatno odgađa traženje pomoći (236, 237). Liječenje i dijagnostičke pretrage su manje

agresivne kod žena nego muškaraca. Naime, liječenje rizičnih čimbenika i simptoma angine pectoris kao npr. ACE-inhibitori,  $\beta$ -blokatori, antiagregacijska terapija i statini, prepisivani su kod 15-25% manje žena nego muškaraca, dok su rezultati kliničkih istraživanja vezano uz invazivno liječenje dvosmisleni i inkonkluzivni: jedni su pokazali jednako agresivan pristup u oba spola što se tiče koronarografije i PCI-ja, dok su drugi pokazali manje agresivan pristup u žena (182, 239, 240). Nadalje, u nekim istraživanjima pristup je manje agresivan samo u stabilnoj koronarnoj bolesti, ali ne i u akutnom koronarnom sindromu, barem što se tiče PCI-ja (182, 239, 240). Nakon postavljanja BMS stenta, žene imaju 50% veću smrtnost od muškaraca, čak i nakon korekcije za dob, komorbiditete i težinu koronarne bolesti (241-243). No, velika retrospektivna studija Mayo klinike, a nakon korekcije i za površinu tijela, nije dokazala razliku smrtnosti među spolovima nakon intervencijskog liječenja koronarne bolesti bez obzira na vrstu ugrađenog stenta (244, 245). Meta analize su dokazale sigurnost ugradnje DES stentova kod oba spola, i da je učinkovitost i sigurnost što se tiče ženske populacije veća nego kod ugradnje BMS stentova (246, 247). Rizik za potrebu rane re-PCI je veći kod žena, no dugoročni rizik je jednak među spolovima. Žene imaju veći stopu vaskularnih komplikacija i krvarenja (1,5 do 4 puta), kao i potrebu za nadoknadom terapijom koncentratima eritrocita nakon koronarografije, osobito u akutnom koronarnom sindrom (CRUSADE studija: 25% vs 4%), a eventualni razlozi za to su manja bubrežna glomerularna filtracija, manji indeks tjelesne mase (eng. *body mass index* – BMI) te manja i tvrđa vaskulatura (248-251). U svrhu smanjenja rizika krvarenja potiče se radijalni pristup, no zbog manjih arterija u žena čak u 14% koronarografija bila je potrebna konverzija iz transradijalnog u tranfemoralni pristup u odnosu na 1,7% kod muškaraca (251, 252).

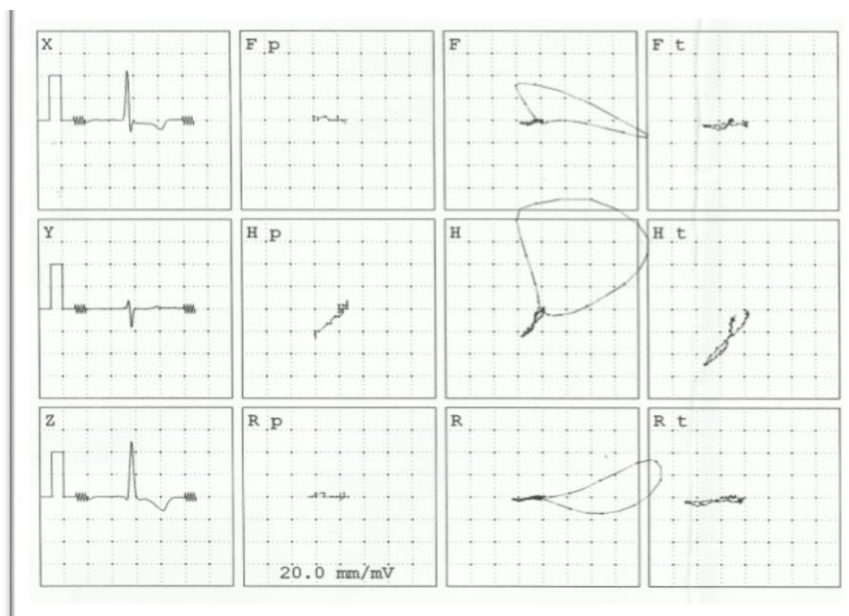
Naposlijetku, vrlo je važno napomenuti da je zastupljenost žena u većini kliničkih istraživanja barem vezano uz koronarnu bolest puno manja nego muškaraca, kao na primjer u velikom istraživanju COURAGE u kojem je zastupljenost žena iznosila samo 15%. Stoga su se liječenje i dijagnostički algoritmi u žena temeljili na zaključcima istraživanja provedenih na muškoj populaciji, što je sigurno činjenica koju bi valjalo promijeniti (169, 249, 250, 253).

## 1.5. Kardiogoniometrija

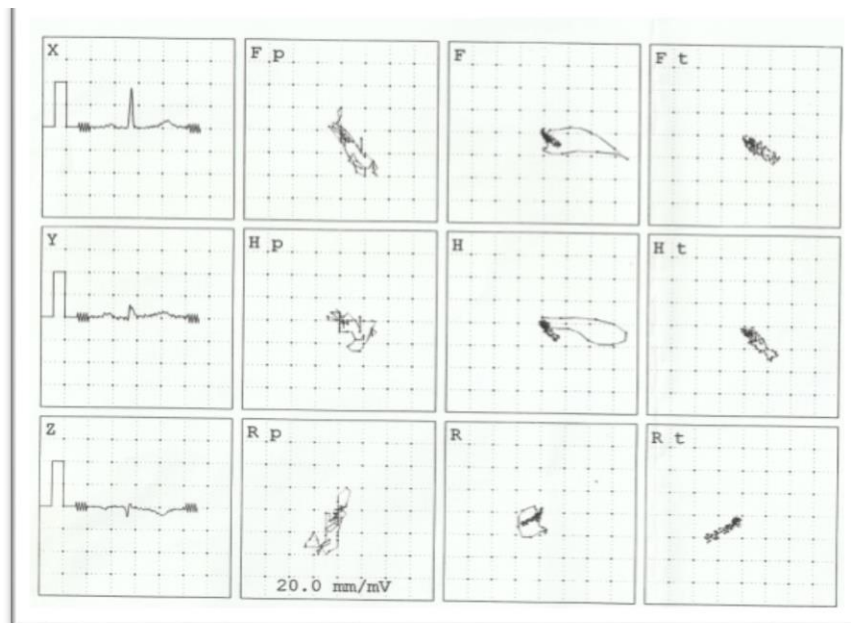
Kardiogoniometrija je novija, neinvazivna, dijagnostička metoda kojom se na posredan način ispituje perfuzija srčanog mišića, a time i funkcionalna sposobnost tj. prohodnost koronarnih arterija. Riječ je o vektorskoj, digitalnoj i poluautomatskoj metodi za analiziranje depolarizacije i osobito repolarizacije miokarda temeljenoj na načelima konvencionalne vektorkardiografije (254, 255).

### 1.5.1. Vektorkardiografija

Konvencionalna vektorkardiografija je metoda prostornog prikaza akcijskih potencijala srca u obliku vektorske petlje, koja predstavlja zbroj veličina i smjer svih vektora srca projiciranih na jednu plohu. Za prostorno prikazivanje koriste se tri međusobno okomite ravnine: horizontalna, frontalna i sagitalna. Kroz sjecište ravnina prolaze tri osi: latero-lateralna Y os, kranio-kaudalna Z os i antero-posteriorna X os. Bipolarnim snimanjem po navedenim osima dobije se ortogonalni Frankov EKG (odvod X = I. standardni odvod; odvod Y = aVF; odvod Z = V2).



Slika 1.5.1.-1. a) Vektorkardiogram- uredan nalaz



Slika 1.5.1.-1. b) Vektorkardiogram - patološki nalaz – apikalna ishemija sa širenjem septalno

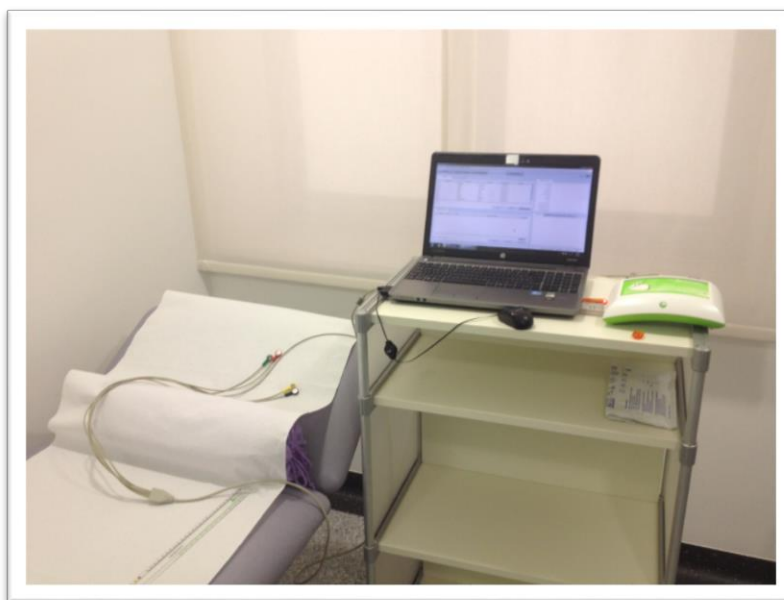
Frankov EKG naziva se i korigiranim jer je postignuto korigiranje ekscentričnog položaja srca u toraksu (256, 257). Vektorkardiogram (VKG krivulja) počinje od izoelektrične dijastoličke točke i sastoji se od točaka u obliku kapi tako da deblji kraj pokazuje smjer kretanja vektora tj. krivulje, a razmak između točaka je konstantan tako da može ukazati i na brzinu kretanja. Vektorkardiogram uključuje malu petlju koju uzrokuje atrijska depolarizacija, zatim drugu i najveću petlju koju uzrokuje ventrikularna depolarizacija te petlju srednje veličine koju uzrokuje ventrikularna repolarizacija (257). Vektorkardiografija je razvijena kasnih 1930-ih. Nadalje, bilo je više vrsta vektorkardiografskih metoda, no ona koju je 1954. osmislio i razvio E. Frank sa sedam elektroda najčešće se upotrebljavala (255). Taj oblik vektorkardiografije je između 1950-ih i 1980-ih godina bio izrazito zastupljen u kliničkoj praksi neinvazivne dijagnostike koronarne bolesti, osobito u slučajevima kao na primjer: klinički asimptomatski bolesnik s patološkim elektrokardiogramom (npr. značajni Q-zupci u susjednim odvodima), bolesnik sa stenokardijama i urednim elektrokardiogramom, razlikovanje elektrokardiografskih promjena kod emfizema pluća i anteriornog infarkta, prepoznavanje infarkta sa smetnjama provođenja i utvrđivanje infarkta miokarda kod bolesnika s blokom lijeve grane te lokalizacija akcesornog puta kod WPW sindroma (255, 258). Zbog kompleksnosti izvođenja, ali i trajanja,

ponajprije crtanja i interpretacije rezultata, procedura je kasnih 1980-ih polako napuštena i danas se više ne koristi, čak ni u znanstvene svrhe (258).

Dva su najvažnija poboljšanja kardiogoniometrije u odnosu na vektorkardiografiju: 1. ravnine su određene prema položaju srca tj. usmjerene na srce, a ne prema ravninama ljudskog tijela; 2. nema distorzije potencijala jer se snimanje provodi bez izmjenjivanja otpora što je postignuto položajem elektroda (259).



Slika 1.5.1.-2. Kardiogoniometar



Slika 1.5.1.-3. Kardiogoniometar s pripadajućim elektrodama i aparaturom (USB, osobno računalo, CGM ravnalo, samoljepljive elektrode)

### 1.5.2. Povijest i razvoj kardiogoniometrije

Ideju prostornog tj. ortogonalnog prikaza vektora srca prvi su put 1937. spomenuli Schellong i suradnici koji su je nazvali „vektordiagram“, ali ta se metoda pokazala netočnom zbog distorzije vektorske petlje (260). Zatim su Duchosal i Sulzer 1949. koristili sličan prostorni sustav, ali kubični, smanjujući netočnost tj. distorziju petlje tako što su birali referentnu točku što dalje od samog srca. Ta metoda, koju su nazvali „vektrokardiografija“, isto je imala mane i nije naišla na prihvatanje u praksi (261). Netočnost svih kubično-ortogonalnih sustava korištenih do 1980-ih temeljila se na pogrešnoj pretpostavci da je svaka bipolarna elektroda izravna projekcija dipolnog momenta srca. Dok svaka bipolarna elektroda mjeri razliku potencijala i mjera je bez smjera, svaki dipolni moment srca mjera je koja ima vrijednost (veličinu) i definiran smjer u prostoru tj. ima vektorske karakteristike (255). Tu pogrešnu pretpostavku uvidio je i ispravio E. Sanz, švicarski znanstvenik i klinički kardiolog razvivši od 1974. do 1981. novu metodu koju je nazvao kardiogoniometrija. Samo ime potječe iz grčkog jezika (*cardia* = srce, *gonia* = kut). Prvi znanstveni članak na temu kardiogoniometrije objavljen je 1983., u kojem su Sanz i suradnici objavili osnovne postavke kardiogoniometrije uključujući i fizikalno-matematičke jednadžbe (254). Metoda se temelji na tri međusobno okomite ravnine, odnosno ravnine srca: X, Y i Z. Kosa sagitalna ravnina definira X i Y ravnine koje su međusobno okomite, i okomite na Z ravninu koja je definirana frontalnom ravninom. X, Y i Z ravnine su određene s četiri elektrode s time da je četvrta elektroda, koja se nalazi na leđima, smještena u poziciju V8 po Wilsonu umjesto V7 s ciljem da se konstruira trokut s desno-usmjerenim elektrodama (vrhovima). Na taj način se kardiogoniometrijom srčani mišić prikazuje trodimenzionalno i to s obzirom na tri ravnine srca, a ne kao vektorkardiografija s obzirom na ravnine tijela (252, 255). Nadalje, dominantne mjere kardiogoniometrije su QRS i T vektor i njihova pozicija u prostoru kao međusobni odnos te varijacije u vremenu odnosno tijekom svakog pojedinog srčanog ciklusa. Kut između maksimalnog QRS-vektora i T-vektora naziva se  $\phi$  kut i kod zdravog pojedinca je konstantan unutar referentnog raspona  $0-31^\circ$ . No,  $\phi < 31^\circ$  može biti i patološki i to kada su i depolarizacija i repolarizacija miokarda od ranije promijenjene, stoga je i lokalizacija obaju vektora u prostoru vrlo važna. Oni su u zdravoj populaciji smješteni u malom području oko aksilarne linije ( $\alpha=90^\circ$ ) i blizu kose sagitalne ravnine ( $\beta=0^\circ$ ). Na taj način, jednostavnije rečeno, kardiogoniometrija koristi varijacije

depolarizacije i repolarizacije srčanog mišića, prostorno i vremenski, što omogućuje prikaz dijela ili dijelova srca koji su u relativnoj i/ili apsolutnoj ishemiji u mirovanju.



Slika 1.5.2.-1. Nalaz kardiogoniometrije – elektrokardiografski potencijali u CGM ravninama

Efekt aproksimacije (i činjenice da svaka elektroda treba biti najmanje na dvostrukoj udaljenosti od središta srca) u je ovom ortogonalnom sustavu eliminirana dodavanjem četvrte elektrode pri čemu su sve elektrode jednako udaljenije tj. blizu srcu i zatvaraju trokut koji je koso usmjeren i u skladu s ravninama srca, a ne ljudskog tijela (254, 258). Godine 1983. objavljeno je prvo kliničko istraživanje u kojem su Saner i suradnici, prikazali kliničku upotrebljivost i učinkovitost kardiogoniometrije. Na uzorku od 50 ispitanika ispitali su referentne raspone položaja vektora i kuteva među njima kao i prostornih i vremenskih varijacija.  $\Phi = 0-31^\circ$ ,  $\alpha R$  - kut između max R vektora i kose sagitalne ravnine =  $+65$  do  $+115^\circ$ ;  $\beta R$  - kut između max R vektora i frontalne ravnine =  $+25$  do  $-10^\circ$ ;  $\alpha T$  - kut između max T vektora i kose sagitalne ravnine =  $+75$  do  $+120^\circ$ ;  $\beta T$  - kut između max T vektora i frontalne ravnine =  $+20$  do  $-15^\circ$ . Utvrdili su i učinkovitost kardiogoniometrije na način da su kod 50 ispitanika s anginoznim tegobama napravili koronarografiju, a prethodno i kardiogoniometriju i EKG u mirovanju. Kardiogoniometrija je pokazala osjetljivost 79% (31 patološki nalaz u 39 ispitanika s koronarnom bolesti) i specifičnost 82%, statistički značajno bolje u usporedbi s EKG-om u mirovanju (262). Nakon tog istraživanja, uslijedilo je nekoliko sličnih istraživanja u kojem je

kardiogoniometrija uspoređivana s EKG-om i ergometrijom te pokazala vrlo dobru učinkovitost (263-266). Osim već spomenutih istraživanja Sanza i Sanera, Sanz je kasnije usporedio kardiogoniometriju s scintigrafijom miokarda u bolesnika sa suspektnom koronarnom bolesti srca i dokazao sličnu učinkovitost (264). Vontobel je 1988. objavio dva rada na temu kardiogoniometrije. U prvom je izveo kardiogoniometriju u 120 zdravih volontera, i to prije i nakon opterećenja na biciklu, te ustanovio referentne raspone i konstantnost nalaza u zdravom miokardu (265). U drugom je izveo kardiogoniometriju u 85 bolesnika sa sumnjom na koronarnu bolest srca i utvrdio da je, s obzirom na koronarografiju kao referentnu metodu, osjetljivost kardiogoniometrije čak 89%, a specifičnost 64% uz činjenicu da je statistički značajno učinkovitija od ergometrije (osjetljivost 76% i specifičnost 18%) (266). Nadalje, Meier i suradnici su 1987. kod 48 bolesnika kojima je koronarografijom utvrđena ili isključena koronarna bolest, uspoređivali učinkovitost ergometrije, kardiogoniometrije i scintigrafije miokarda talijem. Utvrdili su da je osjetljivost kardiogoniometrije (63%) manja od osjetljivosti scintigrafije talijem (82%), ali veća od ergometrije (50%), dok su specifičnosti bile slične (oko 70%) i nije bilo statističke razlike. Također je potvrđeno da se negativna prediktivna vrijednost izrazito povećava kada se nalazima scintigrafije i ergometrije pridoda i nalaz kardiogoniometrije, osobito ako je uredan (263). Nadalje, Hermann i suradnici ispitivali su učinkovitost kardiogoniometrije u praćenju bolesnika s koronarnom bolesti. Kod doduše samo 19 bolesnika s revaskulariziranom koronarnom bolesti (14 perkutanom intervencijom i 5 aortokoronarnim premoštenjem) izvedena je kardiogoniometrija prije i nakon revaskularizacije, a nalazi kardiogoniometrije nisu se promijenili tj. kardiogoniometrija se nije pokazala učinkovitom u prepoznavanju revaskularizacije miokarda odnosno adekvatnom u kliničkom praćenju bolesnika s revaskulariziranom koronarnom bolesti (267). Tijekom 1990-ih gotovo je zaboravljena i to sve do kraja 2000-ih kada je metoda dodatno osuvremenjena, digitalizirana i djelomično automatizirana s dihotomnim rezultatom: uredna ili patološka tj. ukupni rezultat  $< 0$ . Nakon toga je uslijedilo 9 kliničkih istraživanja što nas dovodi do ukupne brojke od 16 kliničkih istraživanja u kojima je kardiogoniometrija glavna tema ispitivanja, s napomenom da je prvih 7, uključujući i članak Sanza u kojem je prvi put spomenuta, provedeno i objavljeno u razdoblju od 1983. do 1989.



Redizajn, pojednostavnjenje, digitalizacija i automatizacija kardiogoniometrije dogodili su se u razdoblju 2005. – 2007. Zatim su 2008. Schupbach i suradnici prvotno utvrdili kardiogoniometrijske parametre (13 za muški i 10 za ženski spol) i pripadajuće referentne raspone za zdravi miokard tj. zdravu populaciju te klinički ispitali učinkovitost dobivenih parametara na 461 bolesniku retrospektivno te 332 bolesnika prospektivno. Utvrdili su osjetljivost i specifičnost kardiogoniometrije 64-73% i 82-87%, ponovno statistički značajno učinkovitije od EKG-a snimanog u mirovanju (259). Nadalje, Huebner i Schuphab su sa suradnicima 2010. snimili kardiogoniometriju kod 658 bolesnika koji su hospitalizirani zbog sumnje na stabilnu koronarnu bolest, od čega je koronarografijom u njih 405 utvrđena koronarna bolest, dok je preostalih 253 bolesnika poslužilo kao zdrave kontrole. Autori su utvrdili da za svaku pojedinu od ukupno 8 definiranih kategorija koronarne bolesti postoji barem jedan specifičan CGM parametar (npr. varijabilnost QRS vektora, kut QRS-T, prostorna pozicija vektora i njihova distribucija, alteracija ST/T segmenta, itd.) koji se u odnosu na zdravog pojedinca izmjeni tj. bude izvan referentnog raspona i na taj način otkriva postojanje koronarne bolesti (268). Birkemeyer i suradnici su 2012. uspoređivali kardiogoniometriju i EKG koristeći MR srca s gadolinijem uz stres adenozinom kao referentnu metodu i kod 40 bolesnika utvrdili da je učinkovitost kardiogoniometrije 83% (osjetljivost 70%, specifičnost 95%) i to statistički značajno veća od EKG-a u mirovanju (učinkovitost 63%; osjetljivost 35%, specifičnost 90%) (269). Weber, Birkemeyer i suradnici su 2014. također uspoređivali kardiogoniometriju i EKG koristeći kao referentnu metodu stres perfuzijsku scintigrafiju miokarda i također potvrdili bolju učinkovitost kardiogoniometrije (osjetljivost 71%, specifičnost 70%) u usporedbi s EKG-om (51). Ghadrdoost i suradnici su 2015. u Kardiovaskularnom centru u Teheranu dokazali na 350 bolesnika kojima je učinjena koronarografija, da je osjetljivost i specifičnost kardiogoniometrije 84 i 81% i to statistički značajno veća od EKG-a, što je prvo takvo istraživanje u Aziji i arapskoj etničkoj populaciji (270).

U istraživanju s lako pamtljivim akronimom CGM@ACS, Schuphab i suradnici su ispitali i dokazali da kardiogoniometrija ima veću osjetljivost (69%) u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST spojnice (eng. *non ST elevation acute coronary syndrome* - NSTEMI-ACS) od EKG-a i troponina T kao najosjetljivijeg kardioselektivnog markera. Nadalje, kardiogoniometrija je pravilno dijagnosticirala NSTEMI-ACS i u onih bolesnika kojima su i prvi

EKG i troponin T bili potpuno uredni, uz napomenu da je dijagnoza postavljena u znatno kraćem vremenskom razdoblju što je vrlo važno u kliničkim uvjetima i u skladu s poznatom konstatacijom „vrijeme je miokard“ (271).

Ukupno gledajući, u dosadašnjim istraživanjima u kojima je kao referentna metoda korištena koronarografija, osjetljivost kardiogoniometrije za dijagnozu stabilne koronarne bolesti u općoj populaciji iznosila je 70-80%, a specifičnost 80-85% (254, 259, 268, 272). U usporedbi sa standardnim EKG-om, kardiogoniometrija je u svakom istraživanju pokazala značajno bolju učinkovitost (osjetljivost 64-75% vs. 24-63%, specifičnost 82-90% vs. 70-81%), bez obzira na to što je korišteno kao referentna metoda (koronarografija, MR srca, SPECT miokarda) (51, 259, 269). Isto vrijedi i za bolesnike s akutnim koronarnim sindromom kako je ranije spomenuto (271). Nadalje, u tijeku je i ispitivanje učinkovitosti kardiogoniometrije u populaciji dijabetičara, kao specifičnoj podskupini s visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti, a koji često uslijed periferne neuropatije, nemaju tipičnu simptomatologiju angine pectoris odnosno imaju tihu (eng. *silent*) ishemiju koja je klinički još opasnija. Nadalje, Siliopoulos i suradnici su 2016. istraživali ulogu kardiogoniometrije u bolesnika s transplantiranim srcem te utvrdili da je kardiogoniometrija učinkovita u utvrđivanju nastanka vaskulopatije presađenog srca. Naime, kod 49 bolesnika je prije elektivne koronarografije (dijelom uvjetovane simptomima AP, a dijelom kao redovitog praćenja), izvedena kardiogoniometrija te je osjetljivost kardiogoniometrije u predviđanju vaskulopatije gotovo 100%, specifičnost 62,3%, a što je najznačajnije negativna prediktivna vrijednost iznosi 100% uz negativnu prediktivnu stopu 0 i pozitivnu 2,8, što bi moglo dovesti do upotrebe kardiogoniometrije u praćenju bolesnika s transplantiranim srcem i to kao neinvazivne metode za isključivanje postojanja vaskulopatije i koronarne bolesti kod tih specifičnih bolesnika s mnogo komorbiditeta (273).

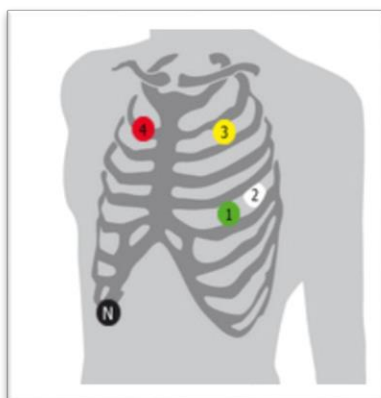
### 1.5.3. Snimanje kardiogoniometrije

Kardiogoniometrija se izvodi u ugodnoj, toploj i mirnoj prostoriji, koja s obzirom na veličinu aparature ne treba biti velika. Potreban je stol na koji će bolesnica leći, osobno računalo na koje se kardiogoniometar spaja i koristi kao monitor te se u njemu pohranjuju rezultati pretrage, zatim kardiogoniometar s popratnim kabelima te samoljepljive elektrode. Za izvođenje pretrage potrebno je ukupno do 5 minuta, što uključuje i pripremu bolesnice.

Prema jasno definiranim uputama na prsni koš bolesnice nalijepi se 5 elektroda koje omogućuju snimanje električnih potencijala srčanog mišića u tri dimenzije. Snimanje traje 12 sekundi, a za vrijeme snimanja bolesnica leži mirno i opušteno na leđima te s rukama u položaju pronacije. Za vrijeme samog snimanja koje traje 12 sekundi bolesnik, nakon što prethodno izdahne, zadrži dah ili ako to nije u mogućnosti, dopušteno je plitko disanje sašto manjim pokretima prsnog koša. Ispitanici i ispitanice trebaju se razodjenuti potpuno do pojasa, s tim da muškarci u slučaju pojačane dlakavosti trebaju depilirati prsa prije same pretrage (slično kao i kod Holter-EKG-a), a zbog boljeg i lakšeg lijepljenja elektroda na prsni koš.

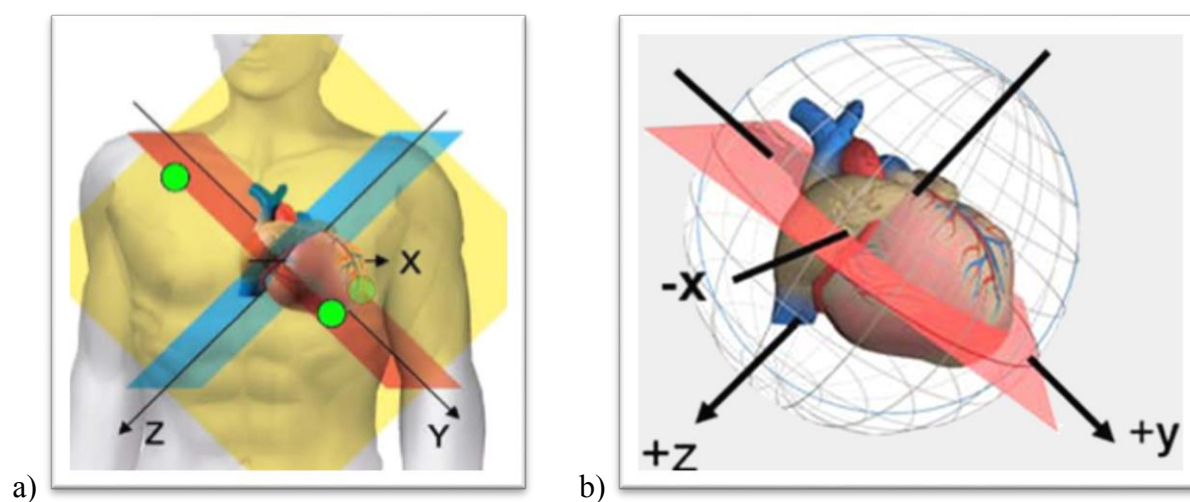
Četiri elektrode su smještene međusobno okomito na četiri točke na prsnom košu bolesnice i na točno određenim udaljenostima uz dozvoljena manja odstupanja:

- elektroda 1 (zelena elektroda) - nalazi se u 5. interkostalnom prostoru lijevo u medioklavikularnoj liniji, odnosno kod žena neposredno ispod dojke, što odgovara točki V4 klasičnog EKG-a (V4 Wilson pozicija/točka)
- elektroda 2 (bijela elektroda) - nalazi se dijametralno okomito od zelene elektrode na leđima bolesnice (V8 Wilson pozicija), uz napomenu da se točka određuje dok bolesnica leži, a ne dok sjedi ili stoji
- elektroda 3 (žuta elektroda) - nalazi se okomito iznad elektrode 1 na prsnom košu tj. ispod lijeve klavikule, i to na udaljenosti 0,7 puta većoj od udaljenosti između elektrode 1 i 2 tj. dubine toraksa
- elektroda 4 (crvena elektroda) - nalazi se horizontalno/vodoravno desno na prsnom košu (tj. ispod desne klavikule) od točke 3 i to na istoj udaljenosti kao elektrode 1 i 3
- elektroda 5 (crna elektroda) - nalazi se bilo gdje na desnom rebrenom luku (najbolje točno iznad 12. rebra) i koristi kao uzemljenje odnosno ne sudjeluje u mjerenju vektora.

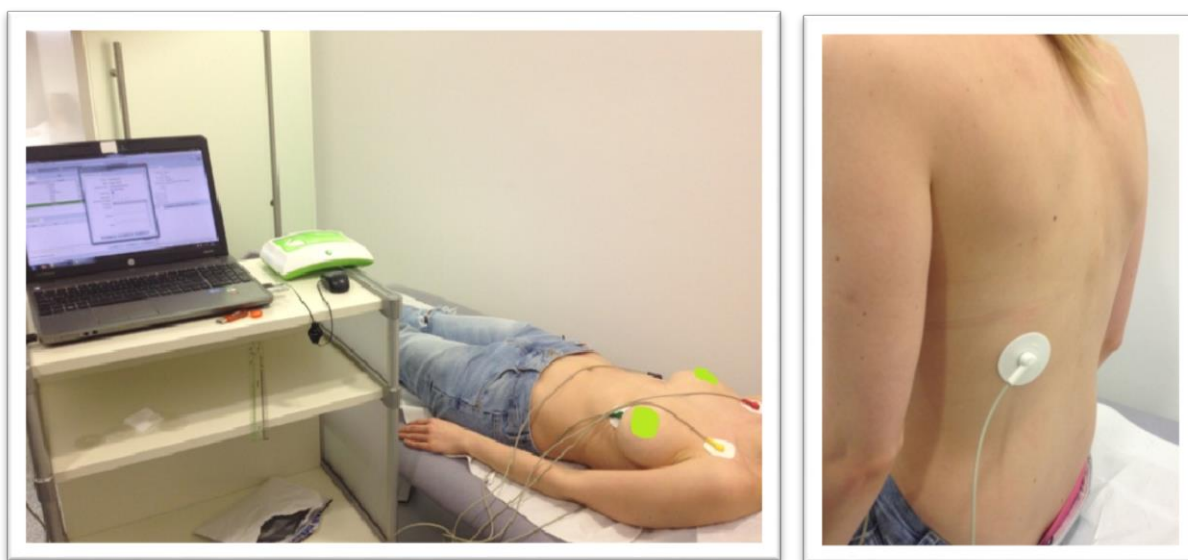


Slika 1.5.3.-1. Projekcija položaja elektroda kardiogoniometra na prsnom košu ispitanice

Prve četiri elektrode definiraju tri međusobno okomite ravnine srca (X, Y i Z) uz mjerenje vektorskih potencijala u svakoj ravnini koji stvaraju zajednički prostorni i vremenski vektor miokarda. Korištenjem vektora srca u međusobno okomitim ravninama rekonstruira se vektor depolarizacije (tj. QRS-kompleksa) i repolarizacije (tj. T vala) srca i to trodimenzionalno za svaku milisekundu tijekom 12 sekundi snimanja srčanih ciklusa (259, 268, 272).



Slika 1.5.3.-2. Ravnine kardiogoniometrije: a) trodimenzionalni prikaz (X, Y i Z) u projekciji prsnog koša, b) trodimenzionalni prikaz (X, Y i Z) u projekciji srca



Slika 1.5.3.-3. Snimanje kardiogoniometrije

U dosadašnjoj kliničkoj upotrebi kardiogoniometrije nisu zabilježene komplikacije, što je i očekivano s obzirom na to da je riječ o neinvazivnoj metodi koja se izvodi u potpunom mirovanju, a što se ne vrijedi za preostale neinvazivne metode dijagnostike koronarne bolesti. Druge neinvazivne metode sa sobom nose druge rizike: alergijske reakcije, bubrežno oštećenje, komplikacije vezane uz opterećenje, ionizirajuće zračenje (MSCT koronarografija, SPECT miokarda), a većina njih je i teško dostupna i zahtijeva specifična znanja drugih specijalnosti te što je jako važno zahtijevaju puno više vremena od kardiogoniometrije (eng. *time consuming*) (27, 29, 95, 99-102, 259, 268, 272).

S obzirom na to da snimanje traje kratko (12 sekundi, a do maksimalno 5 minuta sveukupno uz pripremu bolesnika), da je aparatura mala i lako prenosiva te ne zahtijeva veliki prostor niti trajni smještaj, da nema komplikacija jer je neinvazivna metoda koja se izvodi u mirovanju, kardiogoniometriju je moguće provoditi u gotovo svim uvjetima odnosno u bolnicama, poliklinikama, stacionarnoj, ali čak i terenskoj hitnoj službi, ambulantama u sklopu državnih, ali i privatnih klinika i poliklinika te ambulantama obiteljske medicine. Nadalje, korištenje kardiogoniometra je jednostavno, edukacija je potrebna, ali nije dugotrajna, a nalazi (kardiogoniogrami) su izrazito reproducibilni te se lagano i nedvosmisleno interpretiraju. S obzirom na navedeno kao i rezultate ACS@CGM istraživanja, kardiogoniometrija se može koristiti u hitnoj službi, osobito kod bolesnika sa stenokardijama i nespecifičnim tegobama u prsima odnosno za dijagnostiku NSTEMI-ACS-a u kojoj je EKG nedovoljno osjetljiv (< 30%), dok je za infarkt sa ST elevacijom EKG ipak prvi izbor. Primjenom kardiogoniometrije moglo bi se znatno skratiti trajanje opservacije bolesnika, a smanjuje se i potreba za ponavljanjem kardioselektivnih enzima, čime se produljuje vrijeme opservacije, a na godišnjoj razini iziskuje značajna materijalna sredstva (271).

#### 1.5.4. Interpretacija nalaza kardiogoniometrije

Kardiogoniometrijom se srčani mišić prikazuje trodimenzionalno i to s obzirom na tri ravnine srca i koristi varijacije depolarizacije i repolarizacije miokarda, prostorno i vremenski za svaku milisekundu srčanog ciklusa, što omogućuje prikaz dijelova srca koji su u relativnoj i/ili apsolutnoj ishemiji u mirovanju. Ravnine u kardiogoniometriji su X, Y i Z:

- elektrode 4, 2 i 1 definiraju kosu sagitalnu ravninu
- elektrode 4, 3 i 1 definiraju frontalnu ravninu

- dok je treća ravnina ortogonalna s druge dvije, sadrži elektrodu 3 i okomita je na kosu sagitalnu ravninu.

X ravnina je usmjerena antero-posteriorno, leži na kosoj sagitalnoj ravnini.

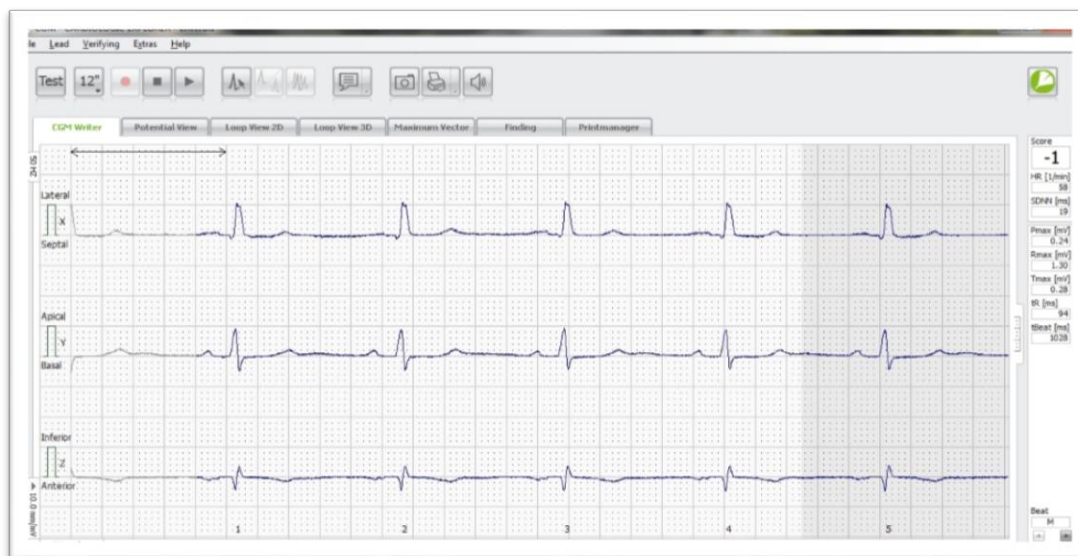
Y ravnina je usmjerena bazo-apikalno i leži na frontalnoj ravnini.

Z ravnina je usmjerena supero-inferiorno (kranio-kaudalno) i leži na frontalnoj i sagitalnoj ravnini, okomito na kosu sagitalnu ravninu. Kardiogoinometrija je poluautomatska metoda jer se nakon snimanja, softverski programirano automatski dobije rezultat koji liječnik može dodatno analizirati. No, rezultat kardiogoinometrije je višestruk, podložan je dodatnoj analizi, a sastoji se od:

- elektrokardiografski prikaz potencijala miokarda s obzirom na kardiogoinometrijske ravnine X, Y i Z

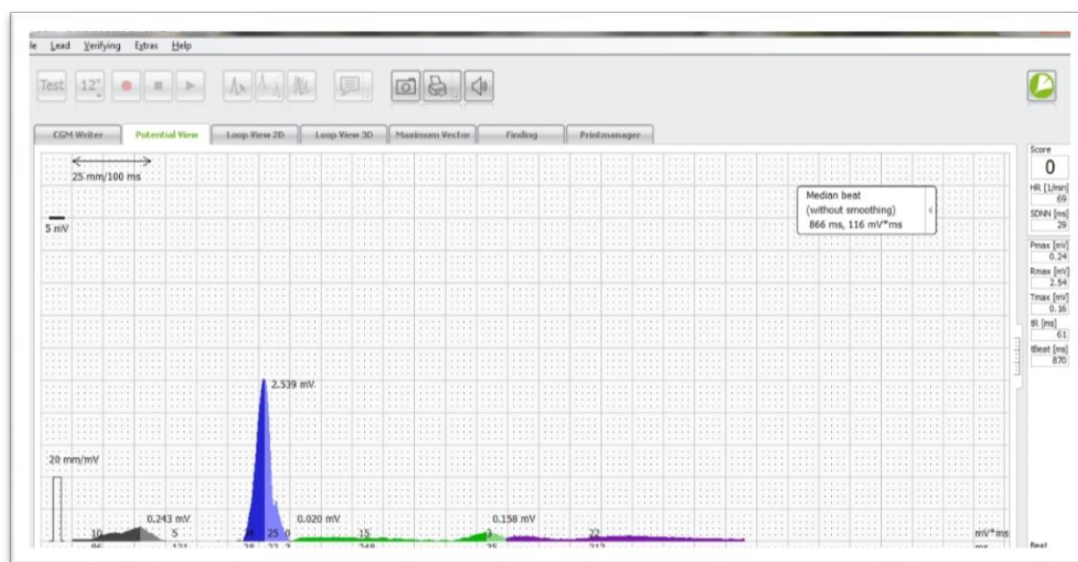


Slika 1.5.4.-1. a) elektrokardiografski prikaz potencijala miokarda s obzirom na CGM ravnine (uredan nalaz)



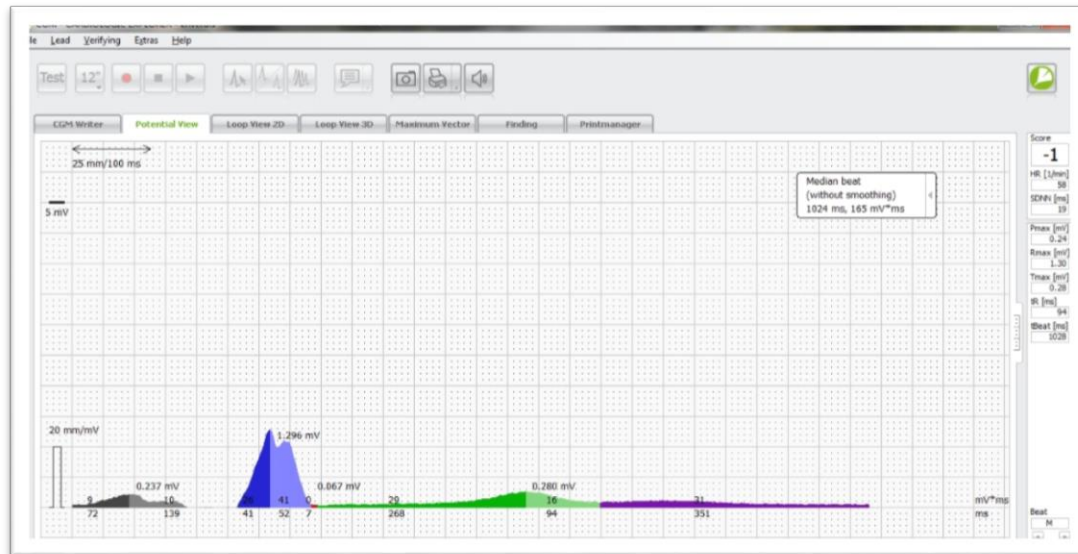
Slika 1.5.4.-1. b) elektrokardiografski prikaz potencijala miokarda s obzirom na CGM ravnine (patološki nalaz)

- depolarizacije atrijske - potencijala P vala, depolarizacije ventrikula – potencijala QRS kompleksa te repolarizacije ventrikula – potencijala T vala; i to dvodimenzionalno vremenski, pri čemu se dobije nalaz vrlo sličan onom u elektrokardiogramu s tri standardna odvoda



Slika 1.5.4.-2. a) dvodimenzionalan prikaz potencijala atrijske depolarizacije i ventrikulske depolarizacije i repolarizacije - uredan nalaz

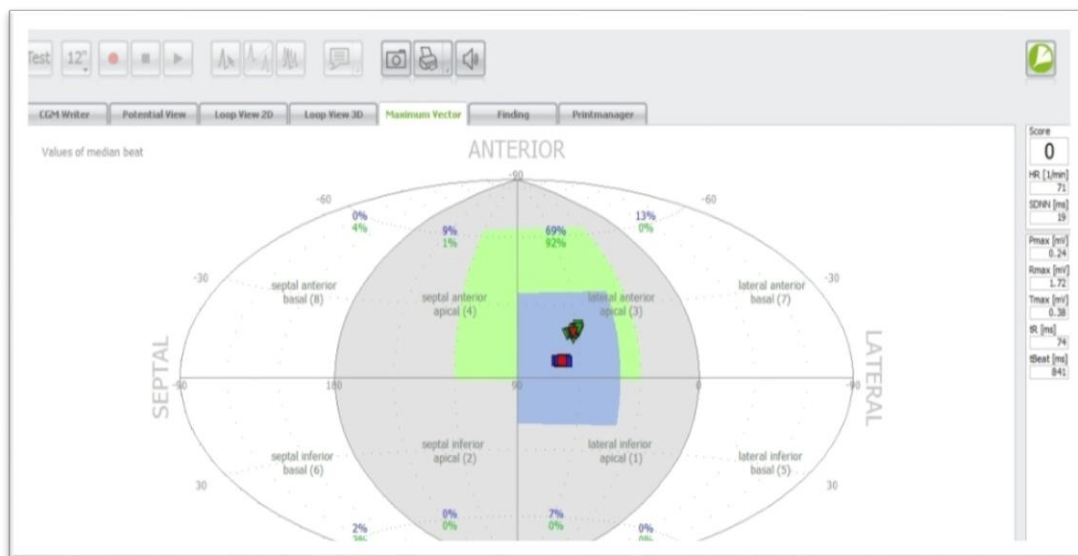




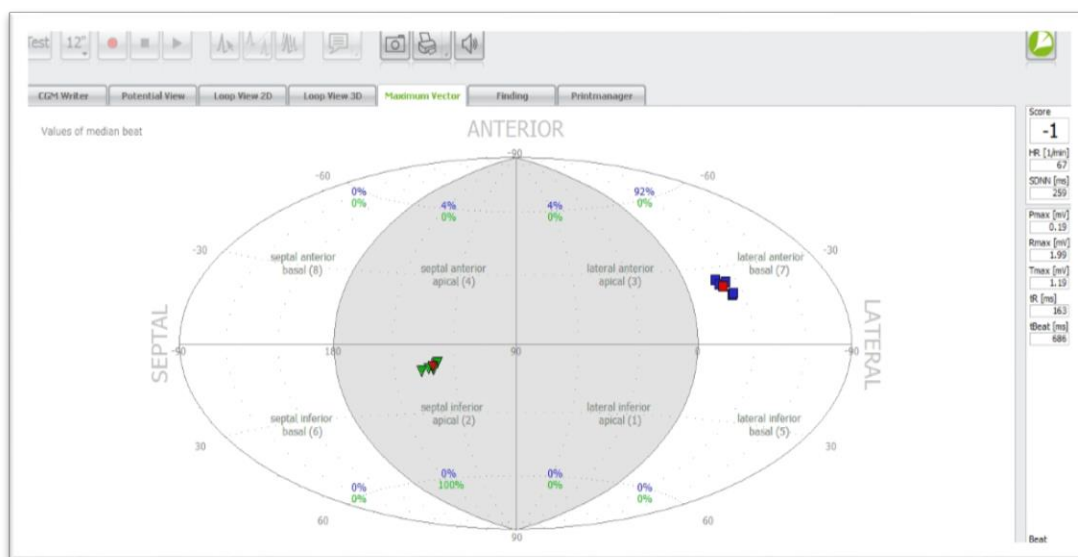
Slika 1.5.4.-2. b) dvodimenzionalan prikaz potencijala atrijske depolarizacije i ventrikulske depolarizacije i repolarizacije - patološki nalaz

- dvodimenzionalan prikaz vektorskih petlji QRS kompleksa i T vala u obliku koordinatnog sustava za svaki srčani ciklus i to vremenski ali i prostorno (ukupni smještaj u prostoru te raspršenje), dodatno omogućuje prikaz zamišljenog globusa oko srca i prikaz srca u hemisferama (apikalna 0 do 180°, inferiorna 0 do -180°) i oktantima (1 – apikalni inferiorni posteriorni; 2 - apikalni inferiorni anteriori; 3 - apikalni superiorni posteriorni; 4 - apikalni superiorni anteriori; 5 – bazalni inferiorni posteriorni; 6 - bazalni inferiorni anteriori; 7 - bazalni superiorni posteriorni; 8 - bazalni superiorni anteriori)



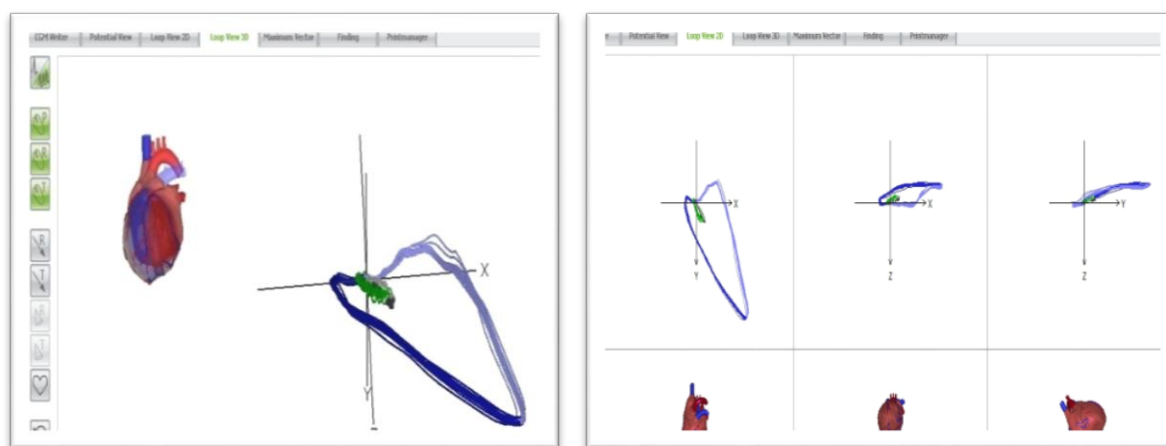


Slika 1.5.4.-3. a) dvodimenzionalan prikaz vektorskih petlji QRS kompleksa i T vala u obliku koordinatnog sustava - uredan nalaz



Slika 1.5.4.-3. b) dvodimenzionalan prikaz vektorskih petlji QRS kompleksa i T vala u obliku koordinatnog sustava – patološki nalaz

- trodimenzionalan prikaz vektorskih petlji P vala, QRS kompleksa i T vala za svaki srčani ciklus i njihov odnos u prostoru uz vrhunski prikaz raspršenja vektorskih petlji vremenski i prostorno za svaki djelić srčanog ciklusa odnosno za svaki pojedini srčani ciklus, s napomenom da što je veće raspršenje (varijabilnost u prostoru) vektorske petlje od ciklusa do ciklusa to je veća vjerojatnost ishemije miokarda



Slika 1.5.4.-4. a) trodimenzionalan prikaz vektorskih petlji P vala, QRS kompleksa i T vala u prostoru i vremenu – uredan nalaz



Slika 1.5.4.-4. b) trodimenzionalan prikaz vektorskih petlji P vala, QRS kompleksa i T vala u prostoru i vremenu – patološki nalaz

- numerički rezultat elektrovektorskih potencijala i prostorno i vremenski, koji imaju svoje referentne raspone utvrđene na velikom broju zdravih pojedinaca, a koji uključuju 13 parametara kod muškaraca i 10 kod žena, od kojih se neki preklapaju dok se neki specifični za spol (Slika 1.4.4.5. a i b)
- te ukupni rezultat koji se sastoji od ranije opisanih oblika rezultata, uključujući i numerički, koji je dihotoman tj. 0 (normalan, nema koronarne bolesti) ili  $< 0$  (patološki, postoji koronarna bolest).

13 parametara kardiogoniometrije kod muškaraca uključuje:

- srednja vrijednost kuta  $\beta$  maksimalnog vektora QRS petlje (referentni raspon  $\geq -38^\circ$ )
- standardna devijacija kuta  $\beta$  maksimalnog vektora QRS petlje svih snimljenih srčanih otkucaja tj. srčanih ciklusa (referentni raspon =  $2,15^\circ$ )
- medijan kuta  $\alpha$  maksimalnog vektora T petlje ( $10^\circ$  do  $130^\circ$ )
- medijan kuta  $\beta$  maksimalnog vektora T petlje ( $-56^\circ$  do  $1^\circ$ )
- standardna devijacija kuta  $\varphi$  svih snimljenih srčanih otkucaja, a kut  $\varphi$  se definira kao kut između maksimalnog vektora QRS petlje i T petlje ( $\leq 5,2^\circ$ )
- standardna devijacija omjera maksimalnog potencijala P i maksimalnog potencijala T petlje svih snimljenih srčanih otkucaja ( $\leq 0,09$ )
- standardna devijacija varijable „ekscentriciteta“ koja opisuje okruglost QRS petlje – da je QRS petlja savršen krug varijabla bi iznosila nula ( $\leq 0,08$ )
- % potencijala QRS petlje lociran u apikalnom superiornom anteriornom oktantu tj. oktant broj 4 ( $\leq 51\%$ )
- % potencijala QRS petlje lociran u bazalnom superiornom posteriornom oktantu tj. oktant broj 7 ( $\leq 47\%$ )
- % potencijala T petlje lociran u bazalnom inferiornom posteriornom oktantu tj. oktant broj 5 ( $\leq 1,25\%$ )
- % potencijala T petlje lociran u bazalnom inferiornom anteriornom oktantu tj. oktant broj 6 ( $\leq 11\%$ )
- % potencijala T petlje lociran u bazalnoj hemisferi tj. oktantima 5 do 8 ( $\leq 39\%$ )
- medijan kuta  $\alpha$  vektora koji je usmjeren od prve točke R petlje prema točki 10 ms nakon ventrikulske depolarizacije tj. inicijalna orijentacija R petlje ( $< -130^\circ$  ili  $> 45^\circ$ )

10 parametara kardiogoniometrije kod žena uključuje:

- omjer maksimalne prostorne brzine R petlje i maksimalne prostorne brzine T; prostorna brzina je definirana kao maksimalna udaljenost mjerena u mV između dvije točke udaljene jedna od druge za 10 milisekundi temporalne udaljenosti na R petlji i T petlji ( $\leq 22,5$ )
- srednja vrijednost kuta  $\alpha$  maksimalnog vektora QRS petlje (referentni raspon  $\geq 90^\circ$ )
- medijan kuta  $\alpha$  maksimalnog vektora T petlje ( $\leq 113^\circ$ )
- medijan kuta  $\beta$  maksimalnog vektora T petlje ( $\leq 1^\circ$ )
- % potencijala T petlje lociran u bazalnom inferiornom posteriornom oktantu tj. oktant broj 5 ( $\leq 19\%$ )
- % potencijala T petlje lociran u bazalnoj hemisferi tj. oktantima 5 do 8 ( $\leq 95\%$ )
- temporalni integral potencijala P petlje nakon maksimalnog P vala ( $\leq 19.6$  mVms)
- medijan kuta  $\alpha$  vektora koji je usmjeren od prve točke R petlje prema točki 10 ms nakon ventrikulske depolarizacije tj. inicijalna orijentacija R petlje ( $< -126^\circ$  ili  $> 56^\circ$ )
- srednji potencijal T petlje tijekom milisekunde koji je lociran u oktantu 5 (bazalnom inferiornom posteriornom) ( $\leq 0,10$  mV)
- maksimalni potencijal T petlje koji je lociran u oktantu 7 ( $\leq 0,19$  mV)

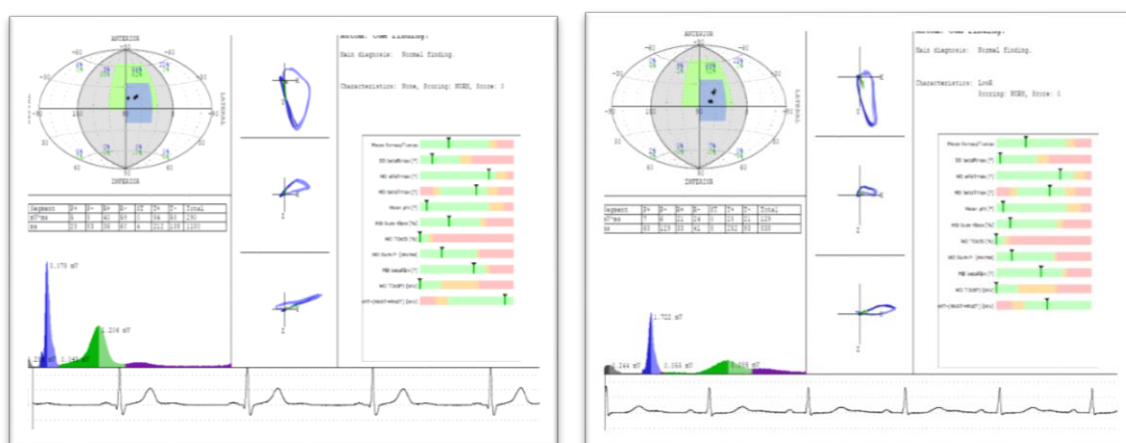


Slika 1.5.4.-5. a) Nalaz kardiogoniometrije s obzirom na pojedinačne parametre - uredan nalaz u sudionice istraživanja

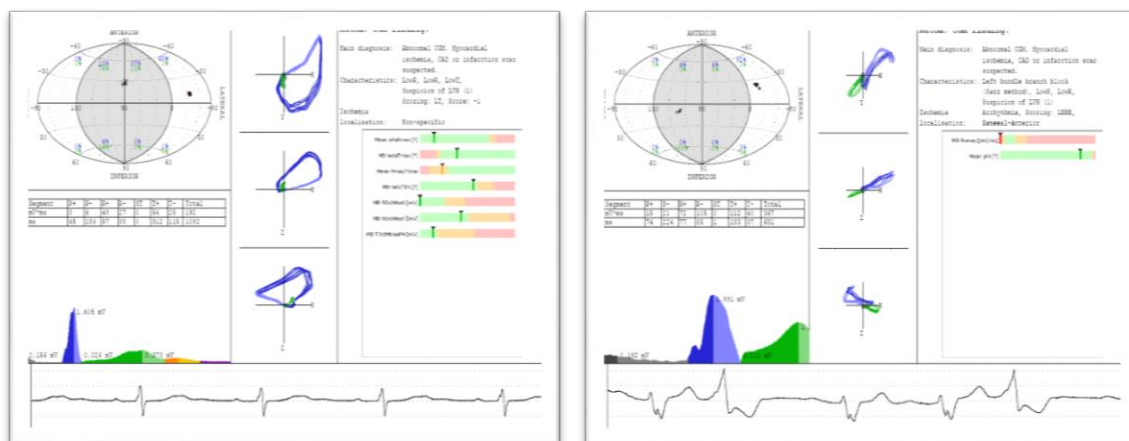


Slika 1.5.4.-5. b) Nalaz kardiogoniometrije s obzirom na pojedinačne parametre - patološki nalaz u sudionice istraživanja

Naime, ukupni rezultat može iznositi 0 što je uredan nalaz kardiogoniometrije (slika 4) ili biti manji od 0 npr. (-1, -2, -3, itd.) (Slika 1.5.4.-5.). Ako je bilo koji od procjenjivanih parametara izvan referentnog raspona, rezultat je manji od nule, čime je definiran patoloških nalaz ili "pozitivna" kardiogoniometrija. Brojčana vrijednost bodova ispod nule ne odražava jasno težinu koronarne bolesti, no vrijednost  $< -4$  upućuje na tešku i vjerojatno akutnu ishemijsku miokarda.



Slika 1.5.4.-6. a) Ukupni rezultat kardiogoniometrije - uredani nalazi



Slika 1.5.4.-6. b) Ukupni rezultat kardiogoniometrije - patološki nalazi

## 1.6. Ergometrija

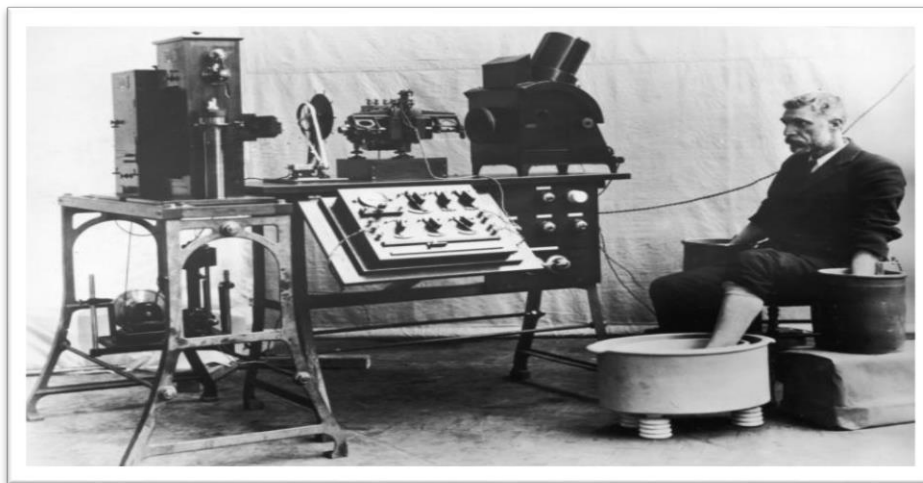
U dijagnostici koronarne bolesti prva metoda izbora je ergometrija, ali samo kod bolesnika koji mogu izdržati umjereno ili veliko fizičko opterećenje te nemaju komorbiditete koji ih onemogućuju u hodanju i fizičkoj aktivnosti (18). Ergometrija ili test opterećenja je neinvazivna kardiološka pretraga kojom se na posredan način ispituje funkcionalna sposobnost i prohodnost koronarnih arterija koje krvlju opskrbljuju miokard. Ergometrija je najjednostavnija, najjeftinija i za sada najdostupnija metodaza procjenu prisutnosti koronarne bolesti, tijekom koje se ispitanike podvrgava standardiziranom opterećenju i može se primijeniti na velikom broju bolesnika (28). Naime, potreba srčanog mišića za kisikom povećava se u određenom stupnju napora, a s obzirom na to da se kod suženja koronarnih arterija dotok krvi u srce ne može povećati iznad određene razine, u odgovarajućem stupnju opterećenja mogu se javiti tipična anginozna bol/pritisak (stenokardija) te ishemijske promjene ST-segmenta, promjene T vala ili poremećaj ritma u EKG-u (2, 8, 10, 11).

### 1.6.1. Povijest i razvoj EKG-a i ergometrije

Povijest razvoja ergometrije ide rame uz rame s razvojem EKG-a, odnosno njegove kliničke upotrebe i s vremenom smanjenja veličine materijala, povećanjem osjetljivosti kao i shvaćanjem da je fizičko opterećenje okidač simptoma angine pectoris s kojim se usporedno mogu vidjeti i promjene ST spojnice u EKG-u. Ovdje donosimo pregled najvažnijih autora i njihovih otkrića koji su pridonijeli razvoju EKG-a i ergometrije (274):

A.Waller s Medicinskog fakulteta St. Mary u Londonu je 1887. prvi snimio električne potencijale srca s površine ljudskog tijela, a koristio je Goswellov kapilarni elektrometar koji je bio jako velik i nepraktičan (275).

Godine 1895. W. Einthoven je koristeći poboljšani elektrometar snimio srčane potencijale i opisao 5 različitih električnih defleksija koje je nazvao P, Q, R, S i T. 1901. Einthoven počinje koristiti galvanometar sa žicom koji se koristi i razvija kroz kliničku praksu sve do 1930-ih godina (276).



Slika 1.6.1.-1. Einthoven-ov EKG aparat i snimanje (preuzeto s <http://sciencevibe.com>)

Godine 1909. Nicolai and Simmons objavljuju članak o promjenama u elektrokardiogramu tijekom anginoznih simptoma (277).

Godine 1910. W. James opisuje EKG promjene i morfologiju hipertrofije ventrikula, fibrilacije atrijske, ventrikulskih i atrijskih ekstrasistola te fibrilacije ventrikula (278).

Godine 1912. Einthoven opisuje korištenje standardnih odvoda EKG-a (DI, DII i DIII) koji zatvaraju trokut, a koji je kasnije nazvan Einthovenov trokut (279).

Godine 1918. Bousfeld primjećuje depresiju ST spojnice u EKG-u tijekom napada angine pectoris (280).

Godine 1920. H. Pardee je prvi opisao EKG u osobe s akutnim infarktom miokarda – opisuje T valove kao visoke i pozitivne koji počinju s visoke točke u odnosu na izoelektričnu liniju (281).

Godine 1928. Ernestine i Levine uveli su u upotrebu vakumske cijevi za amplifikaciju potencijala elektrokardiograma čime se smanjuje veličina EKG-a i započinje šira klinička upotreba (282).

Godine 1928. Feil i Siegel prvi opisuju promjene ST spojnice koje su povezane s pojavom anginoznih tegoba tijekom opterećenja (čučnjevi), a 1929. Master opisuje prvi standardizirani protokol testa opterećenja sa submaksimalnim opterećenjem (Master- step test) (283).

Godine 1931. C. Wolferth i F. Wood opisuju upotrebu fizičkog opterećenja za izazivanje ataka angine pectoris. Oni su proučavali EKG promjene u zdravih pojedinaca i onih s anginom pectoris, ali su zaključili da je metoda preopasna zbog opasnosti čestih anginoznih epizoda. No,

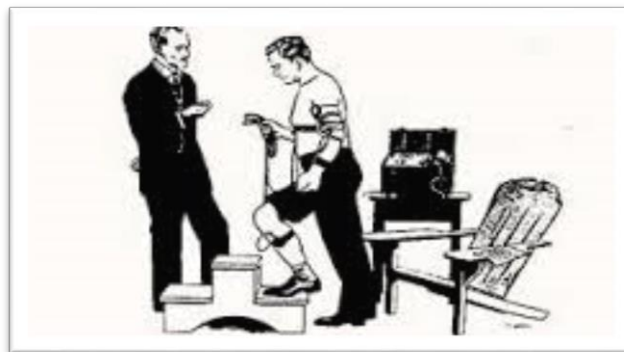


već su 1932. Goldhammer i Scherf predložili korištenje EKG-a nakon umjerenog fizičkog opterećenja u potvrđivanju dijagnoze koronarne bolesti (284, 285). Godine 1932. C. Wolferth i F. Wood konstruiraju i predlažu upotrebu prekordijalnih elektroda tj. odvoda koje imenuju V1-V6 (286).

Godine 1934. Wilson opisuje unipolarne elektrode ekstremiteta: VR, VL and VF. 1942. E. Goldberger povećava za 50% voltažu Wilsonovih unipolarnih odvoda i stvara aVR, aVL i aVF. Kada se oni dodaju Einthovenovim odvodima te prekordijalnim odvodima, dobije se 12-kanalni EKG koji se i danas koristi (287, 288).

Godine 1938. prvi je put korišten test s maksimalnim fizičkim opterećenjem koji je predložio kardiolog Missal i to penjanjem po stepenicama. Godine 1942. opisan je Harvard Step Test kojim je procjenjivana utreniranost pojedinaca s obzirom na kretanje frekvencije srca nakon opterećenja odnosno tijekom odmora (289).

Godine 1942. A. Master predlaže standardizirani test opterećenja s dvije razine tzv. Master two-step test, za procjenu kardijalne funkcije (290).



Slika 1.6.1.-2. Prikaz Master-step testa i 2-step testa (preuzeto s [www.lifetecinc.com](http://www.lifetecinc.com))

Godine 1949. Montana je razvio prvi portabilni Holter-EKG koji je tada težio 30ak kilograma, a 1956. kardiolog P. Zoll je izveoprvu uspješnu transtorakalnu defibrilaciju srca u čovjeka (291).

Godine 1950. Wood i suradnici dokazali su da je test s maksimalnim opterećenjem značajno osjetljiviji (88% vs 39%,  $p < 0,001$ ) u dijagnostici koronarne bolesti od testova sa submaksimalnim opterećenjem odnosno Master-step testa (292).

Godine 1959. M. Prinzmetal opisuje varijantu angine pectoris tijekom koje je u EKG-u najčešće vidljiva elevacija ST spojnice (293).

Godine 1963. Robert Bruce i suradnici opisuju standardizirani, stupnjeviti test opterećenja koji je kasnije nazvan Bruceov protokol (294).

Godine 1966. Mason i Likar modificiraju 12-kanalni EKG tj. položaj elektroda za upotrebu tijekom testova opterećenja pri čemu su elektrode ekstremiteta smjestili na tijelo ispitanika. Takav sistem postavljanja elektroda (eng. *Mason-Likar lead system*) ima tendenciju promjena u bazalnom EKG-u: zakretanje električne osi u desno, smanjenje amplitude R zupca u odvodima DI i aVL te značajno povećanje amplitude R u inferiornim odvodima (295).

#### 1.6.2. Izvođenje ergometrije

Fizičko opterećenje povećava rad skeletnih mišića i posljedično potrošnju energije odnosno kisika. Djelovanjem autonomnih regulacijskih mehanizmima dolazi do povećavanja udarnog i minutnog volumena srca te povećanja vitalnog kapaciteta i ventilacije pluća čime se organizam prilagođava opterećenju. Što je fizičko opterećenje veće, to je veća i potrošnja kisika, stoga je ona pouzdan pokazatelj opterećenja cijelog organizma. Frekvencija srca i krvni tlak pri opterećenju rastu linearno u ovisnosti o težini opterećenja. Maksimalna potrošnja kisika i maksimalna frekvencija srca ovise o dobi, spolu i svakako utreniranosti ispitanika. Prema dobi i spolu se izračunava teoretsko maksimalno opterećenje: planirana maksimalna frekvencija, vremensko trajanje opterećenja te maksimalna potrošnja kisika (18, 294).

Pretraga ukupno traje između 30 i 40 minuta. Pretraga se izvodi u ugodnoj, toploj i mirnoj prostoriji uz prisustvo liječnika, najčešće kardiologa (u Hrvatskoj dosta često i općeg internista) i posebno educiranog medicinskog tehničara/ke. Bolesnica se treba razodjenuti do pojasa kako bi se elektrode EKG-a mogle postaviti na prsni koš. Tijekom ergometrije kontinuirano se prate i mjere parametri: puls, arterijski tlak i elektrokardiogram. Test opterećenja je kontinuiran i progresivan tj. sastoji se od više stupnjeva opterećenja (s obzirom na nagib trake i brzinu trake odnosno težinu/otpor pedaliranja i brzinu koja se treba postići), a svaki stupanj traje 3 minute (18, 294).

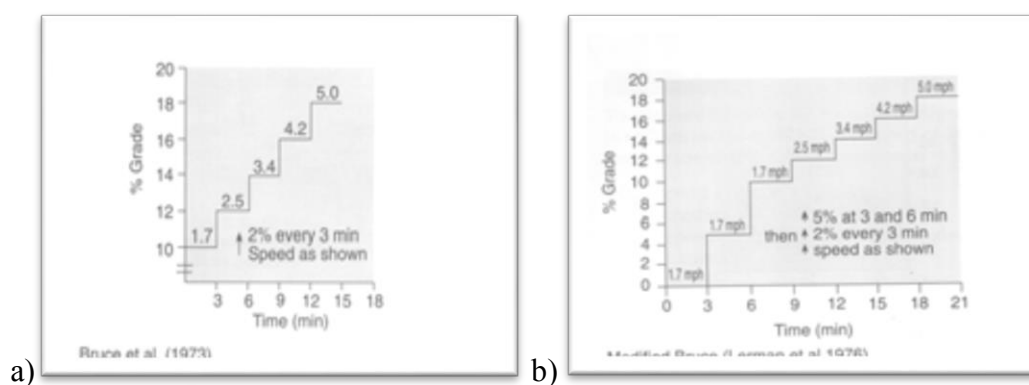


Slika 1.6.2.-1. Ergometar s pokretnom trakom

Ergometrija se izvodi na bicikl-ergometru ili na pokretnoj traci te prema međunarodno prihvaćenom protokolu po Bruceu (294). Postoje i drugi protokoli za izvođenje ergometrije kao npr. Naughtonov, Weberov te ACIP protokol (eng. *Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study*), no najčešće korišteni u svijetu i Hrvatskoj je protokol po Bruceu (294, 296, 297). Ergometrijom se određuje postignuto opterećenje tj. funkcionalni kapacitet bolesnice, zatim frekvencija srca, visina krvnog tlaka i eventualne EKG promjene u tijeku i nakon opterećenja. EKG se kontinuirano prati na monitoru tijekom i nakon opterećenja, a ispisuje se na početku testa, svake 1. i 3. minute svakog stupnja opterećenja i nakon opterećenja u 1. i 3. minuti te sve dok frekvencija srca i EKG ne budu kao inicijalni (17).

Funkcionalni kapacitet se procjenjuje na temelju postignutih metaboličkih ekvivalenata (MET) prilikom fizičkog opterećenja. MET jedinice predstavljaju potrošnju kisika (volumen  $O_2 - VO_2$ ) u minuti u mirovanju za 40-godišnjeg muškarca koji ima 70 kg: 1 MET = 3,5 mL/min/kg. U standardnom Bruceovom protokolu početno je opterećenje pri brzini 2,7 km/h i nagibom pokretne trake od 10% što tijekom tri minute iznosi 5 MET-a. Drugi stupanj opterećenja se

izvodi pri brzini 4 km/h i nagibom od 12% pri čemu je procijenjena potrošnja kisika od 7 MET-a, a zatim treći stupanj pri brzini 5,4 km/h i nagibom od 14% što odgovara 9 MET-a. Svaki stupanj traje tri minute kako bi se postiglo postupno opterećenje i prilagodba organizma na povećanje opterećenja (294). U modificiranom protokolu po Bruceu opterećenje je manje: I. stupanj = 2,7 km/h i nagib 0%, II. stupanj = 2,7 km/h i nagib 5%. Ovaj se protokol koristi kod starijih, slabije pokretnih osoba koje teže prate traku te onih bolesnika kod kojih je funkcionalni kapacitet smanjen uslijed poznate kardiovaskularne bolesti (298). Protokol po Bruceu ima najveća povećanja opterećenja između stupnjeva u usporedbi s drugim protokolima kod kojih je početno opterećenje manje od 2 MET-a, s postupnim povećanjem opterećenja od 1 do 1.5 MET-a. Bicikl-ergometar ima prednost u odnosu na pokretnu traku jer zahtjeva manje prostora, tiši je, stvara se manje artefakata i smetnji u EKG-u tijekom opterećenja te je sigurniji jer postoji manja mogućnost pada bolesnice tijekom testa, no ergometrija na traci ima veću osjetljivost u predikciji koronarne bolesti (299).



Slika 1.6.2.-2 a) opterećenje prema Bruceovom protokolu; b) opterećenje prema Bruceovom modificiranom protoklu (preuzeto s [www.medscape.com](http://www.medscape.com) (294))



povraćanje, glavobolja, bronhospazam) javljaju se u otprilike 10% bolesnika, a mogu se poništiti primjenom aminofilina. Dobutamin je simpatomimetik koji ima pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje, a uz to je i periferni vazodilatator. Koristi se ovisno o dostupnosti, a osobito kada su dipiridamol i adenozin kontraindicirani (npr. u astmatičara, bolesnika sa smetnjama AV provođenja) (301).

### 1.6.3. Indikacije i kontraindikacije za ergometriju

#### 1.6.3.1. Indikacije za ergometriju

Glavna indikacija za ergometriju je procjena postojanja koronarne bolesti u simptomatskih osoba s umjerenim (30-70%) rizikom za koronarnu bolest, koje imaju uredan EKG u mirovanju (eventualno blok desne grane) i mogu podnijeti i izvršiti fizičko opterećenje (klasa I). Zatim slijede indikacije s klasom II, a to su: bolesnici s vazospatičnom anginom pectoris (IIa), osobe s visokim rizikom za koronarnu bolest (procijenjeno s obzirom na dob, spol, rizične čimbenike) sa simptomima angine pectoris ili bez njih, osobe s niskim rizikom za koronarnu bolest koje imaju simptome (tipične ili atipične) te osobe koje imaju promjene ST spojnice u bazalnom EKG-u, ali  $< 1$  mm (npr. oni koji imaju kriterije hipertrofije lijeve klijetke, uzimaju digitalis, i dr.). Indikacija za test opterećenja je i kliničko praćenje bolesnika s poznatom koronarnom bolesti: s preboljelim akutnim koronarnim sindromom, s ugrađenim stentom/ovima u stabilnoj fazi bolesti te bolesnika koji su kardiokirurški revaskularizirani, odnosno evaluacija funkcionalnog kapaciteta, postojanja recidiva ishemije, učinka medikamentnog liječenja i ukupne prognoze tih bolesnika, te procjena radne sposobnosti (18, 302). Indikacije za ergometriju, a koje nisu povezane s ishemijskom bolesti srca, jesu: procjena težine tj. simptomatičnosti stenoze aortne valvule (o kojoj ovisi indikacija žurnosti kardiokirurškog zahvata), procjena kronotropne funkcije srca, procjena funkcije provodnog sustava srca (najčešće AV provođenje), zatim učestalost ekstrasistolije s porastom opterećenja, kao i kretanje tlaka u osoba s kardiomiopatijama (najčešće u osoba s hipertrofijskom kardiomiopatijom), a o čemu ovisi daljnji način liječenja kao i procjena rizika za velike kardiovaskularne događaje (23, 74, 299, 303).

Tablica 1.6.3.-1. Indikacije za ergometriju

- osobe s umjerenim rizikom za koronarnu bolest i tipičnim ili atipičnim simptomima AP
- osobe s visokim rizikom za koronarnu bolest s ili bez simptoma AP
- osobe s vazospastičnom AP i sumnjom na vazospastičnu AP
- osobe s niskim rizikom za koronarnu bolest koje imaju simptome (tipične ili atipične)
- osobe koje imaju promjene ST spojnice u bazalnom EKG-u ali  $< 1$  mm
- kliničko praćenje bolesnika s poznatom koronarnom bolesti
- (s preboljelim akutnim koronarnim sindromom, s ugrađenim stentom/ovima u stabilnoj fazi bolesti, bolesnika koji su kardiokirurški revaskularizirani; evaluacija funkcionalnog kapaciteta i postojanja recidiva ishemije, učinka medikamentnog liječenja i ukupne prognoze)

Indikacije za ergometriju, a koje nisu povezane s ishemijskom bolesti srca:

- procjena radne sposobnosti
- simptomatičnosti stenoze aortne valvule
- procjena kronotropne funkcije srca,
- procjena funkcije provodnog sustava srca (najčešće AV provođenje),
- učestalost ekstrasistolije s porastom opterećenja,
- kretanje arterijskog tlaka u opterećenju u osoba s kardiomiopatijama (najčešće u osoba s hipertrofijskom kardiomiopatijom)

### 1.6.3.2. Kontraindikacije za izvođenje ergometrije

Kontraindikacije za izvođenje ergometrije dijele se na apsolutne i relativne.

Tablica 1.6.3.-2. Apsolutne kontraindikacije za izvođenje ergometrije

- Akutni infarkt miokarda
- Nestabilna angina pectoris
- Hemodinamski značajne aritmije
- Manifestna kardijalna dekompenzacija
- Simptomatska aortna stenoza teškog stupnja
- Akutni miokarditis i perikarditis
- Akutna disekcija aorte

Tablica 1.6.3.-3. Relativne kontraindikacije za izvođenje ergometrije

- Poznata teška koronarna bolest
- Poznata stenoza debla lijeve koronarne arterije
- Stenoza mitralne valvule umjerenog i teškog stupnja
- Elektrolitiski disbalans
- Neregulirana arterijska hipertenzija ( $> 180/110$  mmHg)
- Hemodinamski stabilne tahiaritmije i tahikardije
- Hemodinamski stabilne bradiaritmije i bradikardije
- Hipertrofična kardiomiopatija
- AV blok II. stupnja – Mobitz II. i III. stupnja
- Fizički invaliditet koji značajno otežava kretanje odnosno podnošenje fizičkog opterećenja
- Mentalni invaliditet koji onemogućava razumijevanje izvođenja testa

Apsolutne kontraindikacije su: akutni ili subakutni (unutar 48h) infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, poznata teška koronarna bolest, valvularna patologija teškog stupnja (najčešće simptomatska stenoza aortne valvule, mitralna stenoza, mitralna insuficijencija i dr.), manifestna kardijalna dekompenzacija, akutna plućna embolija i/ili infarkt pluća, akutna disekcija aorte, akutni miokarditis i perikarditis te neregulirane, hemodinamski nestabilne aritmije (ventrikulske i supraventrikulske).

Relativne kontraindikacije su: poznata stenoza debla lijeve koronarne arterije, stenoze valvula umjerenog stupnja, elektrolitski disbalansi (mogu utjecati na provodni sustav i djelovati proaritmogeno), neregulirana arterijska hipertenzija ( $> 180/110$  mmHg), djelomično regulirane, hemodinamski stabilne tahi- i bradiaritmije, atrioventrikulski blok 2. i 3. stupnja, mentalna i fizička oštećenja odnosno bolesti koje rezultiraju nemogućnošću hodanja odnosno izvršavanja fizičkog opterećenja te akutne infektivne bolesti i druga akutna stanja koja značajno reduciraju funkcionalni kapacitet bolesnika. Ergometrija se ne preporučuje raditi u bolesnika koji imaju blok lijeve grane, ugrađen trajni elektrostimulator srca, a prema nekim smjernicama čak i u bolesnika s WPW sindromom (18, 74, 303).

Pri upućivanju bolesnika na test opterećenja potrebno je pridržavati se indikacija i kontraindikacija određenih za ovu pretragu kako bi se što je moguće više smanjila mogućnost komplikacija i bespotrebna potrošnja ljudskih i financijskih resursa.



#### 1.6.4. Indikacije za prekid ergometrije

Ergometrija se prekida kada se postigne planirano maksimalno opterećenje, vremenski ili postizanjem maksimalne frekvencije srca, zatim kada se utvrde jasne ishemijske promjene u EKG-u, pri pojavi (tipičnih i/ili atipičnih) simptoma koji onemogućavaju ispitanika u daljnjem izvršavanju fizičkog opterećenja te kada bolesnik to zatraži (bez obzira na razlog). Nadalje, razlozi za prekid opterećenja su porast arterijskog krvnog tlaka  $> 220/120$  mmHg, pojava učestalih ventrikularnih ekstrasistola (u paru, polimorfne, u nizu, nepostojana ventrikulska tahikardija) i ventrikulske tahikardije, jasni klinički znakovi zatajenja srca, znakovi insuficijencije periferne arterijske cirkulacije, zatim progresivno smanjenje frekvencije srca (s blokom provođenja ili ne) i smanjenje sistoličkog arterijskog tlaka te pojava jakog općeg zamora i dispneje.

Tablica 1.6.4. Apsolutne i relativne indikacije za prekid ergometrije

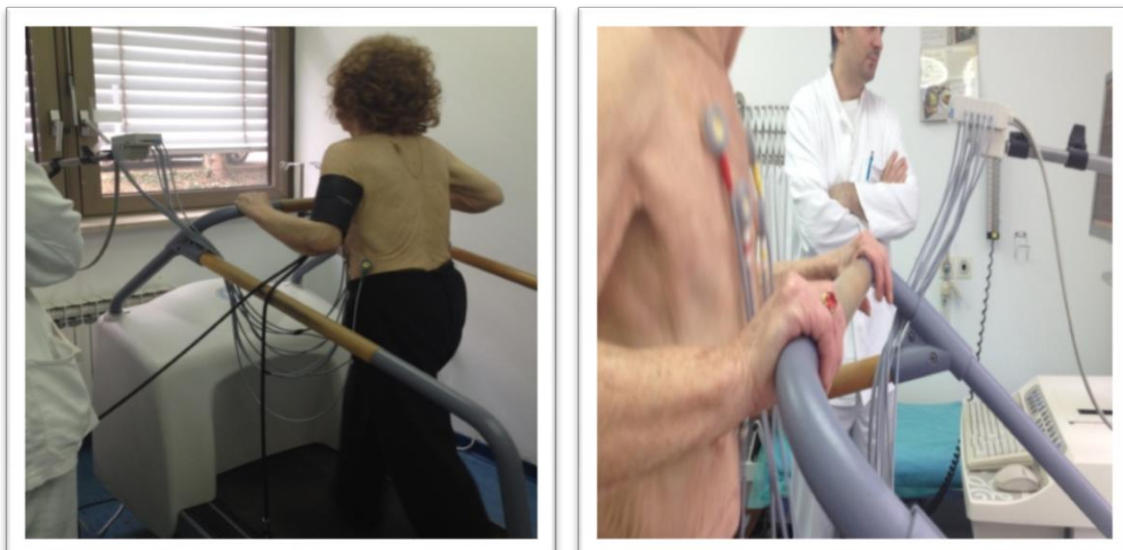
<p>Apsolutne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pad arterijskog tlaka prema inicijalnom za više od 10 mmHg praćeno pokazateljima ishemije</li><li>• Jasne anginozne tegobe (umjerenog i teškog stupnja)</li><li>• Neurološki simptomi koji onemogućavaju izvođenje testa (zanašanje, vrtoglavica, presinkopa)</li><li>• Klinički znakovi hipoperfuzije – npr. cijanoza, hladnoća okrajina, bljedoća</li><li>• Zahtjev bolesnika da se test prekine zbog bilo kojeg razloga</li><li>• Tehnički problemi s monitoriranjem srčanog ritma i vitalnih parametara</li><li>• Postojana ventrikulska tahikardija ili fibrilacija te druge hemodinamski nestabilne aritmije</li><li>• Elevacija ST segmenta za <math>&gt; 1</math> mm u odvodima bez q zupca te elevacija ST spojnice u aVR odvodu</li></ul>
<p>Relativne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pad arterijskog tlaka prema inicijalnom za više od 10 mmHg bez popratnih pokazatelja ishemije</li><li>• Horizontalna ili silazna denivelacija ST spojnice <math>&gt; 2</math> mm</li><li>• Razvoj bloka lijeve grane tijekom opterećenja</li><li>• Hemodinamski stabilne aritmije srca (multifokalne VES, nspostojana VT, povećanje broja VES u opterećenju; brza forma fibrilacije ili undulacije atrijske ili atrijske tahikardije)</li><li>• Razvoj AV bloka II. i III. stupnja</li><li>• Slabost, zaduha, klaudikacije i drugi simptomi zbog kojih bolesnik navodi tijekom fizičkog opterećenja, a koji ograničavaju dovršavanje testa</li><li>• Hipertenzivna reakcija: sistola <math>&gt; 220</math> mmHg, dijastola <math>&gt; 120</math> mmHg</li></ul>

### 1.6.5. Komplikacije ergometrije

Ergometrija ima komplikacije koje su doduše rijetke i prema podacima iz literature očekuje se otprilike ukupno 1 komplikacija na 2500-3000 izvršenih pretraga. No, te su komplikacije potencijalno vrlo opasne: hipertenzivna reakcija s ili bez simptomatologije hipertenzivne krize, kardijalna dekompenzacija, supraventrikulske aritmije, ventrikulske aritmije uključujući i maligne srčane aritmije, nagli pad tlaka s ili bez gubitka svijesti, smetnje provođenja s ili bez bradikardije ili čak asistolija, zatim razvoj akutnog infarkta miokarda te kardiorespiratorni arest (18, 24, 304). S obzirom na moguće komplikacije, kao i izloženost fizičkom opterećenju, bolesnici ne bi smjeli jesti barem 4 sata prije izvođenja testa. Prilikom izvođenja ergometrije potreban je oprez kako bi se izbjegle moguće komplikacije, odnosno kako bi se pravovremeno i adekvatno liječilo navedene komplikacije pa čak i proveo reanimacijski postupak. U prostoriji u kojoj se ergometrija izvodi potrebno je imati defibrilator srca (koji je stalno uključen), set/kolica za reanimacijski postupak s priborom za intubiranje bolesnika i svim potrebnim lijekovima (305). Pretraga se izvodi uz prisustvo liječnika, najčešće kardiologa i medicinskog tehničara educiranog za praćenje vitalnih funkcija i promjena u EKG-u, kao i za reanimacijski postupak. Vrlo je važna uvježbanost ekipe za stručno provođenje kardiopulmonalne resuscitacije. Ispitanice je potrebno monitorirati i nadgledati ne samo tijekom opterećenja, već i nakon testa tj. tijekom odmora.



Slika 1.6.5.-1 Defibrilator i set za reanimaciju u Ambulanti za ergometriju u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice



Slika 1.6.5.-2. Izvođenja ergometrije

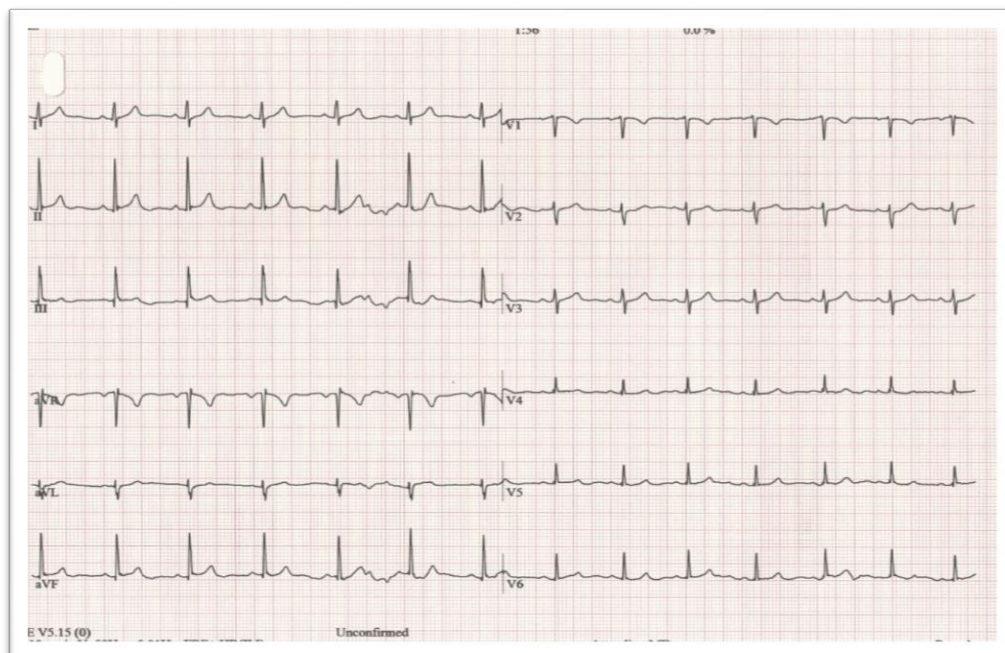
#### 1.6.6. Rezultat ergometrije

S obzirom na razinu opterećenja koju je ispitanik postigao, ergometrije se dijele na maksimalne i submaksimalne, dok je simptomima ograničena ona ergometrija u kojoj su razlog za prekid bili simptomi tj. prekinuta je na zahtjev bolesnice. Maksimalno opterećenje jest maksimalna potrošnja kisika odnosno izvršeno predviđeno vrijeme opterećenja ili je pak postignuto  $\geq 100\%$  predviđene maksimalne frekvencije srca prema dobi i spolu. U submaksimalnom testu ispitanica se opterećuje do postignutih 85% teoretske maksimalne vrijednosti frekvencije srca (8, 18, 302).

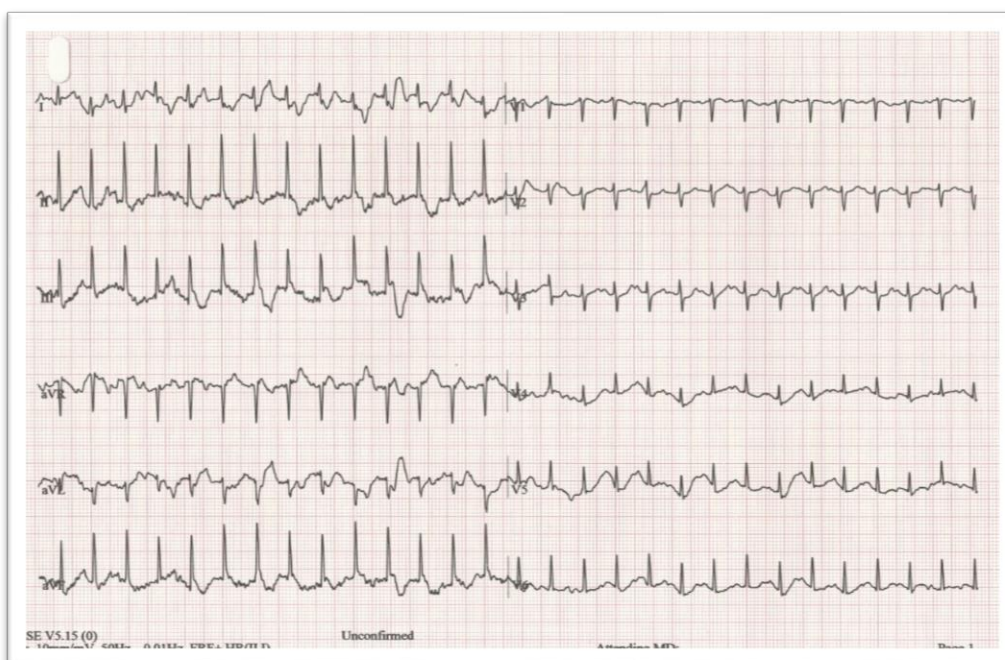
Nalaz ergometrije određuje se prema tegobama tijekom samog testa i s obzirom na promjene u EKG-u te može biti pozitivan (patološki), suspektan ili negativan (uredan). Elektrokardiografski je test koronarne rezerve pozitivan tj. patološki kada se tijekom opterećenja, u maksimalnom opterećenju ili vrlo brzo nakon opterećenja u EKG-u utvrdi denivelacija ST spojnice ( $\geq 1$  mm) u dva ili više susjednih odvoda, ST elevacija ( $\geq 0,5$  mm) u dva ili više susjednih odvoda, te negativizacija T valova u dva ili više susjednih odvoda, kao i razvoj postojanih ili nepostojanih malignih aritmija, česte ventrikulske ekstrasistole čija se učestalost povećava s intenzitetom opterećenja. Nadalje, klinički i elektrokardiografski pokazatelji teške ishemijske bolesti odnosno difuzne koronarne bolesti su: ST denivelacija  $> 2$  mm u više susjednih odvoda, pojava ST denivelacije vrlo rano tijekom opterećenja i/ili prije

nego se postigne frekvencija  $> 120/\text{min}$ , zatim perzistiranje ST denivelacije više od 6 minuta nakon prestanka opterećenja te nemogućnost postizanja 70% maksimalne predviđene frekvencije uslijed limitiranosti simptomima kao i hipotenzija tijekom opterećenja. Elevacija ST spojnice je jasan znak ishemijske bolesti srca, a ako se utvrdi u aVR odvodu to upućuje na trožilnu koronarnu bolest odnosno stenozu debila lijeve koronarne arterije. Važno je napomenuti da je morfologija ST spojnice vrlo važna sastavnica analize EKG-a za vrijeme i nakon opterećenja: osim položaja u odnosu prema izoelektričnoj crti tj. radi li se o depresiji ili elevaciji, bitan je nagib i smjer nagiba kao i trajanje (dulje od 0,08 sekundi). Jako česta uzlazna (koritasta) denivelacija ST spojnice nije patološki nalaz, kao ni pojava bloka desne grane, no pojava bloka lijeve grane može biti znak koronarne bolesti, ali i posljedica patologije provodnog sustava (tzv. „*rate-dependent*“ blok) (18, 302, 306). Pojava simptoma angine pectoris povećava vjerojatnost da su promjene u EKG-u zaista posljedica koronarne bolesti, a velik prognostički značaj ima i podatak odnosno vrijeme kada se simptomi tijekom opterećenja javljaju i koliko je opterećenje ispitanica izdržala (299, 306, 307). Bolesnici koji izdrže tj. odhoduju IV. stupanj opterećenja po Bruceu bez simptoma i EKG promjena, imaju minimalan rizik od koronarne bolesti i vrlo visoko 5-godišnje preživljenje. Nemogućnost postizanja opterećenja  $> 5$  METT i/ili nepostizanje 85% predviđene maksimalne frekvencije snažni su prediktori infarkta miokarda, ishemijske bolesti srca i ukupne smrtnosti (308, 309). Dob također utječe na učinkovitost ergometrije: osobe starije životne dobi imaju veću incidenciju koronarne bolesti pa je u njih osjetljivost kao i pozitivna prediktivna vrijednost veća. No, najveću vrijednost u povećanju učinkovitosti ergometrije ima računanje PTV-a koronarne bolesti. Prema Bayesovom teoremu iz 1980-ih, vjerojatnost stvarno pozitivnog nalaza stres-testiranja ovisi o PTV-u odnosno 70-godišnji muškarac s promjenama u EKG-u i anginoznim tegobama tijekom ergometrije ima 90% vjerojatnost koronarne bolesti u usporedbi s 30-godišnjom ženom s istim nalazom ergometrije koja ima 5-10% vjerojatnost (18, 302, 310-312). Lažno pozitivni nalazi ergometrije češći su od lažno negativnih nalaza, osobito u žena. Lažno pozitivne nalaze češće nalazimo u bolesnika sa smetnjama repolarizacije ventrikula, a uslijed hipertrofije lijeve klijetke i tlačnog opterećenja lijevog ventrikula, blokova grane te disbalansa elektrolita, a najveći utjecaj na ST spojnicu od lijekova ima digitalis. Lažno pozitivne nalaze mogu stvarati i smetnje atrijske repolarizacije, najčešće uslijed dijastoličke disfunkcije i dilatacije atrijske (28, 43, 299, 313). Nekoronarni uzroci denivelacije ST spojnice tijekom ergometrije su: teška

neregulirana hipertenzija, aortna stenoza teškog stupnja, različite kardiomiopatije (osobito kod hipertrofijske kardiomiopatije), anemija, hipokalijemija, hipoksija teškog stupnja, digitalis, hiperventilacija, prolaps mitralne valvule, smetnje provođenja, WPW sindrom, valvularne insuficijencije uz volumno preopterećenje te supraventrikulske tahikardije (28, 43, 299, 313).

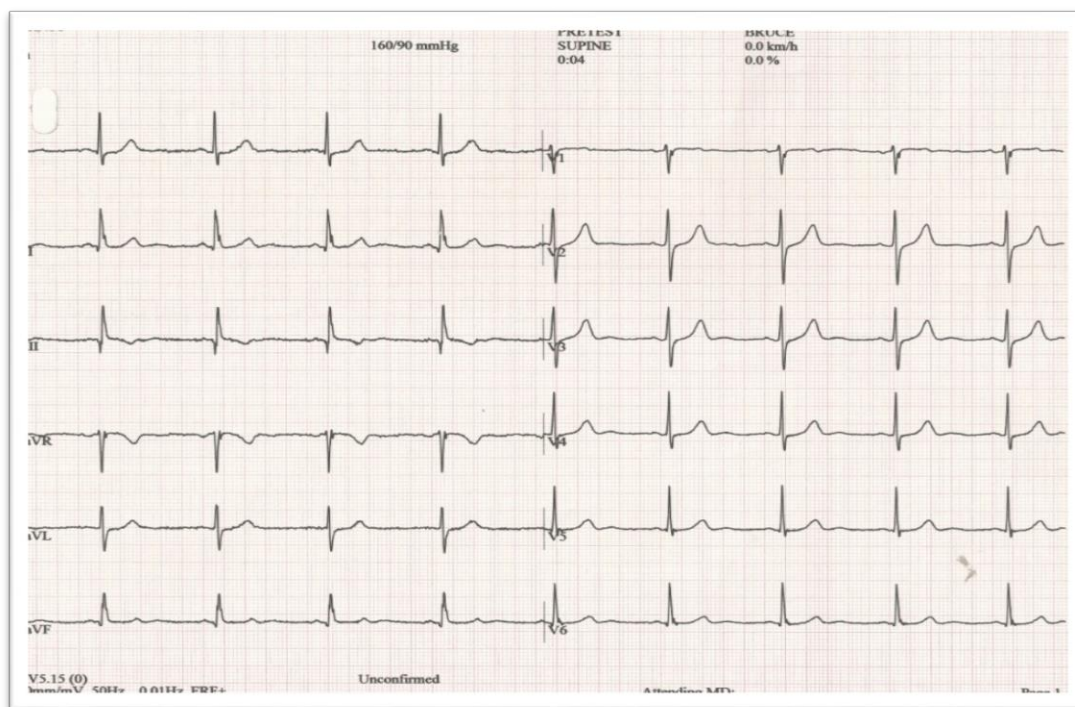


Slika 1.6.6.-1. a) Elektrokardiografski uredan nalaz ergometrije – početak opterećenja

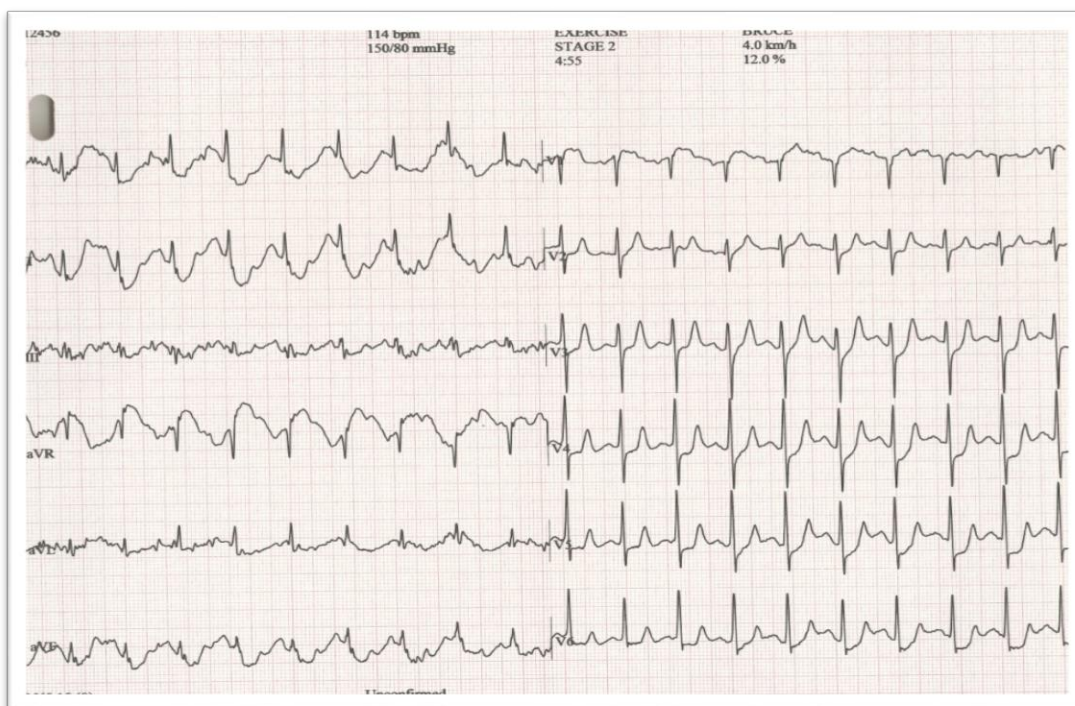


Slika 1.6.6.-1. b) Elektrokardiografski uredan nalaz ergometrije – vršno opterećenje

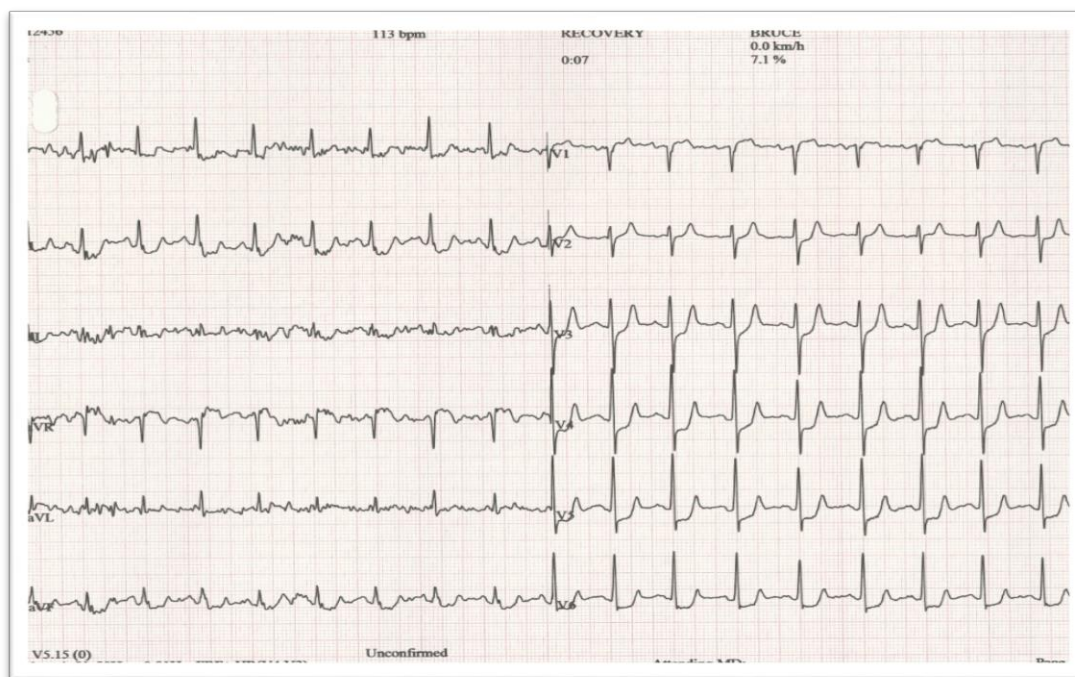




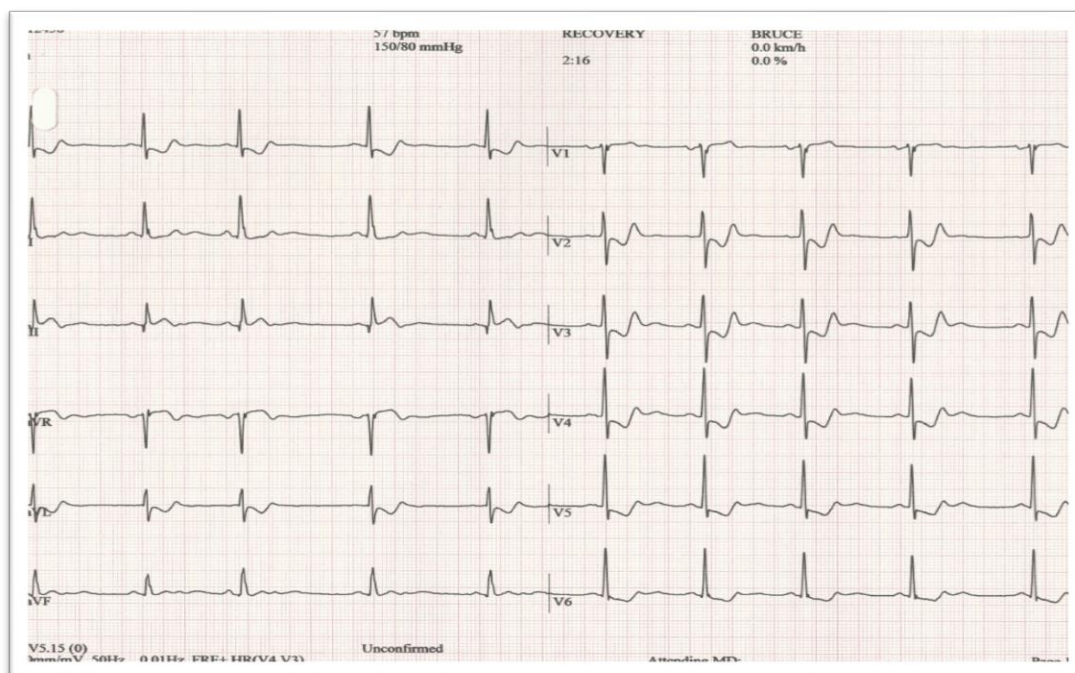
Slika 1.6.6.-2. a) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – početak opterećenja



Slika 1.6.6.-2. b) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – vršno opterećenje (5 minuta), test prekinut zbog pritiska u prsima i promjena ST spojnice u EKG-u

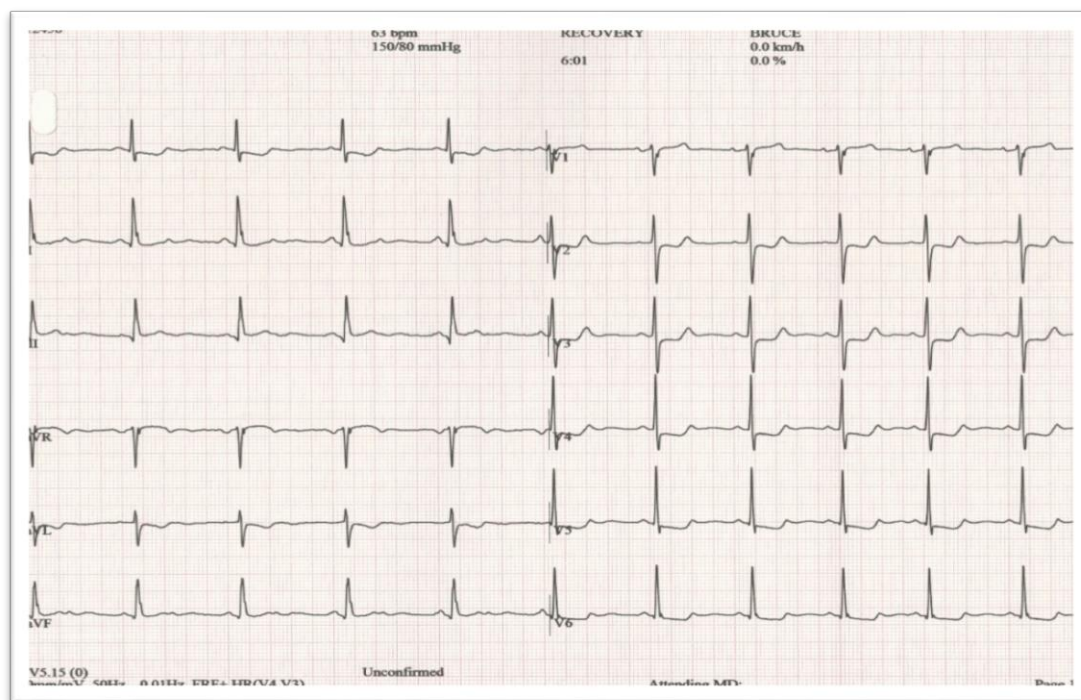


Slika 1.6.6.-2. c) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – EKG odmah po zaustavljanju pokretne trake (denivelacija ST spojnice u inferiornim odvodima i V4-V6, ST elevacija u aVR odvodu)



Slika 1.6.6.-2. c) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – EKG u 3. minuti odmora (produbljivanje denivelacije ST spojnice u odvodima DI, aVL, V2-V6 uz negativizaciju T valova, djelomična regresija elevacije ST spojnice u aVR odvodu)





Slika 1.6.6.-2. d) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – EKG nakon 6 minuta odmora (djelomična regresija denivelacije ST spojnice u odvodima DI, aVL, V2-V6 uz negativizaciju T valova, potpuna regresija elevacije ST spojnice u aVR odvodu)

#### 1.6.7. Učinkovitost ergometrije u dijagnostici koronarne bolesti

Osjetljivost ergometrije za dijagnozu koronarne bolesti relativno je niska za oba spola i iznosi 62-75% u općoj populaciji, dok u populaciji žena iznosi 53-65%. Specifičnost ergometrije u općoj populaciji je 70-80%, a kod žena varira 35-73% (20, 28, 173, 307, 313, 314). Pozitivna prediktivna vrijednost u žena u velikoj većini istraživanja ne prelazi 50%, dok je negativna prediktivna vrijednost ipak veća (28, 173, 303). Nadalje, Kwok i suradnici su 1999. napravili meta-analizu učinkovitosti neinvazivnih stres-metoda u populaciji žena i u razdoblju od 30 godina (1966-1995.) pronašli 19 istraživanja s ergometrijom te koronarografijom kao referentnom metodom. Utvrdili su da ergometrija za opstruktivnu koronarnu bolest sa stenozama > 50% (manji dio istraživanja bio je za koronarnu bolest sa stenozama > 70%) u žena ima osjetljivost 61% (95% interval pouzdanosti 0,54-0,68) i specifičnost 70% (95% CI 0,64-0,75) (28). Prema meta-analizi u koju je uključeno 29 istraživanja i ukupno više od 3000



bolesnica, osjetljivost i specifičnost ergometrije u ženskoj populaciji iznosi 62% (55-68%) i 68% (63-73%) (43). Iako ima nisku učinkovitost, vrlo malu pozitivnu prediktivnu vrijednost i ipak značajno bolju negativnu prediktivnu vrijednost, ergometrija je prema AHA i ESC smjernicama i dalje prva metoda u neinvazivnoj dijagnostici za simptomatske žene umjerenog rizika za koronarnu bolest koje imaju uredan inicijalni EKG i mogu podnijeti/izvesti fizičko opterećenje (18, 24). Također, žene se puno rjeđe podvrgavaju ergometriji nego muškarci (231). Razlozi niske tj. niže učinkovitosti ergometrije u ženskoj populaciji nisu u potpunosti jasni. No, to se dobrim dijelom objašnjava manjom prevalencijom koronarne bolesti u žena te manjom proširenosti bolesti (npr. više jednožilnih bolesti u žena) (28, 306, 315). Naime, pokazalo se da osjetljivost ergometrije ovisi o broju zahvaćenih koronarnih arterija tj. što je zahvaćeno više arterija, to je veća osjetljivost. Nadalje, pretpostavlja se da su drugi razlozi anatomske razlike, utjecaj hormona te utjecaj autonomnog živčanog sustava. Estrogen koji je molekularno sličan digitalisu, može prouzročiti „*digitalis-like*“ lažno pozitivne EKG-promjene, za koje je dokazano da variraju tijekom menstruacijskog ciklusa (316). U uzorku od 1900 žena koje su sudjelovale u Lipid Reaserch Clinic programu, u dobi 30-49 godina, one koje su uzimale terapiju oralnim kontraceptivima češće su imale promjene ST spojnice tijekom ergometrije, a starije od 50 godina na terapiji estrogenom su imale veći postotak Q zubaca u inicijalnom EKG-u kao i nespecifičnih ST promjena tijekom ergometrije (317, 318). Prema nekim istraživanjima hormonska nadomjesna terapija povećava postotak lažnopolozitivnih nalaza ergometrije, odnosno Morise i Beto su koristeći koronarografiju kao referentnu metodu u 1818 žena sa suspektom koronarnom bolesti (simptomatske i asimptomatske žene), utvrdili da u predmenopauzalnih žena ergometrija ima veću specifičnost od onih na hormonskoj nadomjesnoj terapiji, a u odnosu na njih ergometrija ima veću specifičnost i u postmenopauzalnih žena bez terapije (319). Također, žene češće izdrže samo kratko ili nedovoljno dugo fizičko opterećenje što značajno smanjuje učinkovitost ergometrije, a razlozi su veća prevalencija komorbiditeta koji utječu na pokretljivost te adipozitet koji je češći u žena (25, 26). Žene koje ne mogu izdržati opterećenje do 5 MET-a imaju značajno veću smrtnost u usporedbi sa ženama koje postignu opterećenje od 8 MET-a (20% vs 8%) (307, 320). Dodatni faktori koji smanjuju učinkovitost ergometrije u žena su: veća incidencija sindroma X tj. disfunkcija na razini mikrocirkulacije kao i puno veća sklonost vazospazmu (321-325). Učinkovitost ergometrije je osobito niska u žena sa šećernom bolesti (49). Prema CASS studiji

lažno pozitivni nalazi su 4,5 puta češći u žena, no suprotno tome, uredan nalaz s visokom vjerojatnošću isključuje koronarnu bolest (173).

No, učinkovitost ergometrije u žena može se pokušati povećati istovremenom evaluacijom više parametara, ne samo promjena ST spojnice, kao na primjer: funkcionalni kapacitet, simptomatologija, maksimalna postignuta frekvencija, omjer promjena ST spojnice i pulsa (ST/puls), vrijeme oporavka pulsa tijekom odmora, vrijeme regresije ST promjena te QRS zbroj (173, 306, 326). Prognostički značaj funkcionalnog kapaciteta je procijenjen u WOMEN studiji na više od 800 žena sa simptomima angine pektoris. Od posebnog su značaja razina postignutog opterećenja i pojava simptoma angine pektoris (326). Iako je ST denivelacija u EKG-u najznačajniji prediktor koronarne bolesti, može mu se dodati trajanje opterećenja te simptomatologija što čini Duke Treadmil Score (DTS) koji puno bolje predviđa rizik koronarne bolesti u žena nego same promjene u EKG-u (44, 60, 327, 328). Alexander i suradnici utvrdili su da je DTS osobito dobar u dijagnostici koronarne bolesti kod žena, odnosno čak je bio bolji u isključenju koronarne bolesti u žena nego u muškaraca (329).

---

## MATERIJALI I POSTUPCI

### 2.1. Postavke i ciljevi istraživanja

#### 2.1.1. Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja je utvrditi učinkovitost (osjetljivost i specifičnost) kardiogoniometrije, neinvazivne dijagnostičke metode, u dijagnostici koronarne bolesti u populaciji žena te usporediti učinkovitost kardiogoniometrije s učinkovitošću ergometrije, sadašnjom metodom izbora u neinvazivnoj dijagnostici koronarne bolesti.

S obzirom na činjenicu da je ergometrija nedostatno učinkovita u dijagnostici koronarne bolesti, što je osobito naglašeno u populaciji žena, da druge neinvazivne metode sa sobom nose rizike (alergijske reakcije, bubrežno oštećenje, komplikacije vezane uz fizičko opterećenje), ionizirajuće zračenje te je većina njih teško dostupna ili nedostupna (osobito u slabije razvijenim zemljama) i zahtijeva specifična znanja drugih specijalnosti, potrebna su klinička istraživanja kojima bi se utvrdila učinkovitost kardiogoniometrije u dijagnostici koronarne

bolesti u populaciji žena i izravno usporedila s ergometrijom kao dosad najčešće korištenom i najdostupnijom neinvazivnom metodom.

Nadalje, najvažniji znanstveni doprinos ovog istraživanja je u odgovoru na pitanje je li kardiogoniometrija dovoljno osjetljiva i specifična metoda za dijagnostiku koronarne bolesti i može li biti uključena u dijagnostički algoritam za koronarnu bolest u žena, a time i u svakodnevni klinički rad te je li kardiogoniometrija učinkovitija od ergometrije s obzirom na to da je ergometrija ograničeno učinkovita metoda, osobito u populaciji žena.

### 2.1.2. Hipoteza istraživanja

Hipoteza istraživanja glasi: kardiogoniometrija je osjetljivija metoda u usporedbi s ergometrijom u utvrđivanju stabilne koronarne bolesti u populaciji žena.

Nul-hipoteza istraživanja glasi: kardiogoniometrija je manje ili jednako osjetljiva metoda u usporedbi s ergometrijom u utvrđivanju stabilne koronarne bolesti u populaciji žena.

## 2.2. Ispitanice

U ovo istraživanje uključene su bolesnice koje su bile hospitalizirane u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ zbog kliničke slike stabilne angine pectoris, a radi invazivne kardiološke obrade. Uključene bolesnice su osim kliničke slike stabilne angine pectoris imale uredne laboratorijske nalaze kardioselektivnih enzima kao i uredan elektrokardiogram u mirovanju i to samo žene starosti između 18 i 85 godina, a dodatni kriterij uključenja je da su bile sposobne samostalno razumjeti i potpisati informirani pristanak. Istraživanje je trajalo 18 mjeseci, odnosno od travnja 2014. do rujna 2015. godine.

Među svim hospitaliziranim bolesnicama koje su ispunjavale kriterije uključenja, isključene su bile one bolesnice sa:

1. stenokardijama (bolovi/pritisak u prsima i/ili zaduha) u mirovanju ili manjem fizičkom naporu
2. poznatom koronarnom bolesti s ili bez ugrađenih stentova (endovaskularnih potpornica) u koronarne arterije

3. preboljenim akutnim koronarnim sindromom (STEMI infarkt, NSTEMI infarkt, nestabilna angine pectoris)
4. blokom lijeve grane
5. ugrađenim trajnim elektrostimulatorom srca ili kardioverter-defibrilatorom
6. prethodnim kardiokirurškim zahvatom (revaskularizacija miokarda i/ili zamjena ili rekonstrukcija zaliska odnosno zalistaka)
7. anamnezom prirođene srčane bolesti (kardiokirurški korigirane ili ne)
8. bolesti jednog ili više srčanih zalistaka umjerenog ili teškog stupnja (dokazano ehokardiografski) i aneurizmom lijevog ventrikula
9. kroničnom renalnom insuficijencijom III stupnja i više
10. kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB)
11. bolesti čije je očekivano trajanje života kraće od 12 mjeseci
12. anemijom (hemoglobin ispod 100 g/L)
13. trudnice
14. anamnezom ovisnosti o alkoholu i/ili drogama
15. koje sudjeluju u drugom kliničkom istraživanju (primile ili se planira da će primiti ispitivani lijek i/ili medicinski uređaj 6 mjeseci prije i/ili za vrijeme ovog istraživanja)
16. koje s obzirom na obrazac ponašanja vjerojatno neće dovršiti istraživanje (nesuradljivost, nemogućnost da se koronarografija napravi u KBC Sestre milosrdnice)
17. s prisutnim drugim hitnim stanjem za vrijeme hospitalizacije, a koje nije uzrokovano srčanom bolesti
18. koje nisu potpisale informirani pristanak.

## 2.3. Protokol i metodologija istraživanja

Istraživanje je provedeno prema sljedećem protokolu:

Po primitku u Kliniku za bolesti srca i krvnih žila svim je bolesnicima učinjen klinički pregled, uzeta anamneza s naglaskom na evaluaciju rizičnih čimbenika, komorbiditeta i dotadašnje farmakološke terapije te 12-kanalni EKG. Učinjeni su i standardni laboratorijski nalazi: kompletna krvna slika, kreatin-kinaza, aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza, troponin T, lipidogram te C-reaktivni protein. Nadalje, učinjen je ehokardiografski pregled s naglaskom na utvrđivanje sistoličke i dijastoličke funkcija srca, debljine i eventualne diskinezija stijenki lijevog ventrikula uz druge parametre te dodatno utvrđena farmakološka terapija koju bolesnice uzimaju.

Sve bolesnice koje su uključene u istraživanje imale su suspektan ili pozitivan nalaz ergometrije (bilo klinički ili elektrokardiografski) te procjenu nadležnog interventnog kardiologa, uzimajući u obzir rizične čimbenike i klinički sliku tj. tegobe bolesnice, s indikacijom koronarografije u svrhu dijagnostičkog i po potrebi terapijskog djelovanja. Sve ergometrije su napravljene prije hospitalizacije s napomenom da dio bolesnica nije imao napravljenu ergometriju zbog nemogućnosti izvođenja iste te je indikacija za koronarnografiju postavljena na temelju kliničke slike i procijenjenog rizika za koronarnu bolest.

Ergometrija je trenutno najdostupnija metoda za procjenu koronarne bolesti. Test se izvodio na pokretnom sagu i prema međunarodno prihvaćenom protokolu po Bruceu. Test opterećenja je kontinuiran i progresivan tj. sastoji se od više stupnjeva opterećenja, a svaki stupanj traje 3 minute. Prema dobi i spolu izračunava se teoretsko maksimalno opterećenje. Pretraga traje između 30 i 40 minuta, izvodi se u ugodnoj, toploj i mirnoj prostoriji uz prisutnost liječnika-kardiologa i medicinskog tehničara. Nakon što se u garderobi bolesnica razodjene do pojasa, na prsni koš se nalijepe elektrode za kontinuirano snimanje EKG-a, a na nadlakticu se stavlja manšeta tlakomjera. Na pokretnoj traci bolesnica hoda prema programu protokola po Bruceu, a uz kontinuirano praćenje pulsa, krvnog tlaka i snimanje EKG-a. Tijekom testa vrši se niz mjerenja tlaka i snimanja EKG-a, a test se prekida po postignutom maksimalnom opterećenju. Vrlo je važno i praćenje subjektivnih poteškoća ispitanice koje ponekad mogu biti toliko izražene da je zbog njih potrebno prekinuti test. Od subjektivnih poteškoća mogu se javiti otežano disanje i gušenje, bol i/ili pritisak u prsima, vrtoglavica, bolovi u nogama ili opći zamor.

Razlozi za prekid testa osim već navedenih mogu biti promjene u EKG-u koje pokazuju ishemiju miokarda i/ili značajne srčane aritmije (pozitivan nalaz), porast vrijednost krvnog tlaka iznad 220/120 mmHg, progresivno smanjenje frekvencije srca i krvnog tlaka te znakovi zatajivanja srca. Nalaz ergometrije određuje se prema tegobama tijekom samog testa i može biti klinički pozitivan (patološki), suspektan ili negativan (uredan) te s obzirom na promjene u EKG-u može biti pozitivan (patološki), suspektan ili negativan (uredan). Elektrokardiografski je test koronarne rezerve bio definiran kao patološki kada je tijekom opterećenja, u maksimalnom opterećenju ili vrlo brzo nakon opterećenja u EKGu utvrđena denivelacija ST spojnice ( $\geq 1$  mm) u dva ili više susjednih odvoda, ST elevacija ( $\geq 0,5$  mm) u dva ili više susjednih odvoda te negativizacija T valova u dva ili više susjednih odvoda, kao i razvoj postojanih ili nepostojanih malignih aritmija te česte ventrikularne ekstrasistole čija se učestalost povećava s intenzitetom opterećenja. Ergometrija je bila definirana kao suspektna u idućim slučajevima: 1. klinička simptomatologija pozitivna, uz nespecifične promjene u EKG-u bez jasnih znakova ishemije; 2. klinička simptomatologija pozitivna, a elektrokardiografski bez promjena; 3. klinička simptomatologija pozitivna, a elektrokardiografski bez promjena uz napomenu da nije postignuto adekvatno opterećenje za procjenu koronarne rezerve kroz elektrokardiografski nalaz (nije postignuto 85% maksimalne frekvencije niti 85% planiranog opterećenja tj. MET-a); 4. klinička simptomatologija nejasna (manji ili veći stupanj dispneje s ili bez umora, slabosti, nemogućnosti praćenja trake, ali bez jasnih stenokardija) uz nespecifične promjene u EKG-u bez jasnih znakova ishemije; 5. klinička simptomatologija uredna, uz nespecifične promjene u EKG-u bez jasnih znakova ishemije; 6. klinička simptomatologija uredna, uz nespecifične promjene u EKG-u bez jasnih znakova ishemije, uz napomenu da nije postignuto adekvatno opterećenje za procjenu koronarne rezerve kroz elektrokardiografski nalaz (nije postignuto 85% maksimalne frekvencije niti 85% planiranog opterećenja tj. MET-a); 7. klinička simptomatologija uredna, uz prisutne ishemijske promjene u EKG-u koje nepotpuno ispunjavaju kriterije za jasnu ishemiju (u dva susjedna odvoda ST denivelacija  $< 1$  mm u najmanje tri susljedna otkucaja s ili bez negativizacije T valova).

Svim bolesnicama napravljena je tijekom hospitalizacije kardiogoniometrija u svrhu neinvazivne dijagnostičke procjene postojanja koronarne bolesti, a unutar 24 sata prije izvođenja koronarografije. Kardiogoniometrijom se srčani mišić prikazuje trodimenzionalno i to s obzirom na tri ravnine srca i koristi varijacije depolarizacije i repolarizacije srčanog mišića,

prostorno i vremenski, što omogućuje prikaz dijelova srca koji su u relativnoj i/ili apsolutnoj ishemiji u mirovanju. Pretraga se izvodi u ugodnoj, toploj i mirnoj prostoriji i za izvođenje je potrebno 5 minuta. Prema jasno definiranim uputama na prsni koš bolesnice se nalijepi 5 elektroda. Samo snimanje traje 12 sekundi, a za vrijeme snimanja bolesnica leži opušteno na leđima i s rukama u položaju pronacije. Za vrijeme snimanja (12 sekundi) bolesnica, nakon što prethodno izdahne, zadrži dah ili ako to nije moguće, dopušteno joj je plitko disanje s minimalnim pokretima prsnog koša. Nalaz kardiogoniometrije može biti uredan (zbroj 0) ili patološki (zbroj -1, -2, itd.) tj. ukazuje na postojanje koronarne bolesti.

Svim bolesnicama napravljena je koronarografija i to prema važećim međunarodnim smjernicama, a u svrhu potvrđivanja ili isključenja postojanja koronarne bolesti. Postupak traje od desetak minuta do više od sat vremena ovisno o nalazu i potrebi PCI-ja, no prosječno oko 40 minuta. Svim bolesnicama postavi se uvodnica (intranila) u venu koja u slučaju potrebe omogućava brzu primjenu potrebnih lijekova. Kontinuirano se prati krvni tlak, puls i elektrokardiogram. Po potrebi i željama bolesnice se može dati premedikacija sedativima (najčešće diazepam). Nakon pripreme mjesta uboda/punkcije i provođenja mjera dezinfekcije, prvo se punktira radijalna arterija iznad ručnog zgloba (na lijevoj ili desnoj ruci) ili femoralna arterija koja se nalazi u preponi (obično u desnoj preponi). Prethodno bolesnica dobiva lokalnu anesteziju tako da je sama punkcija praktički bezbolna. Nakon punkcije u arteriju se uvodi uvodnica preko koje se u arteriju uvode kateteri. Dijagnostičkim kateterima dolazi se do ušća koronarnih arterija uz uzlaznoj aorti. Nakon toga slijedi ubrizgavanje kontrastnog sredstva kojim se za vrijeme rendgenskog snimanja (dijaskopije) omogućuje prikaz koronarnih arterija i eventualne stenoze. Doza zračenja kojoj je bolesnica izložena je minimalna potrebna za dobivanje precizne dijagnoze. Koronarna bolest je definirana kao stenoza  $\geq 70\%$  jedne ili više epikardnih koronarnih arterija: deblo lijeve koronarne arterije, RIVA – prednja descendenta arterija, ACx – cirkumfleksna arterija, ACD – desna koronarna arterija te njihovih glavnih ogranaka npr. D1 – prva dijagonalna grana, RIM – intermedijarna grana, OM1 – marginalana grana - ogranak ACx, itd. Stenoze koronarnih arterija preko 70% obično su povezane s kliničkom slikom angine pectoris. Nalaz koronarografije valorizirat će interventni kardiolog koji će i sam izvesti koronarografiju. Svaka stenoza  $\geq 70\%$  jedne ili više glavnih, epikardnih, koronarnih arterija: RIVA, ACx i ACD, kao i njihovih glavnih ogranaka (npr. D1, D2, septalna



grana; PD, itd.) smatrat će se značajnom stenozom i bit će klasificirana kao postojanje koronarne bolesti, bez obzira na potrebu ugradnje endovaskularnih potpornica.

Ovisno o nalazu interventni kardiolog odlučio je o daljnjem postupku:

- utvrđen uredan nalaz odnosno sve epikardne koronarne arterije bez značajnih stenoza
- utvrđena koronarna bolest te je učinjena dilatacija jedne ili više koronarnih arterija i ugrađen stent ili stentovi u područje značajnih suženja koronarnih arterija
- utvrđena koronarna bolest - proširena i nepogodna za PCI te je postavljena indikacija za kardiokiruršku revaskularizaciju miokarda.

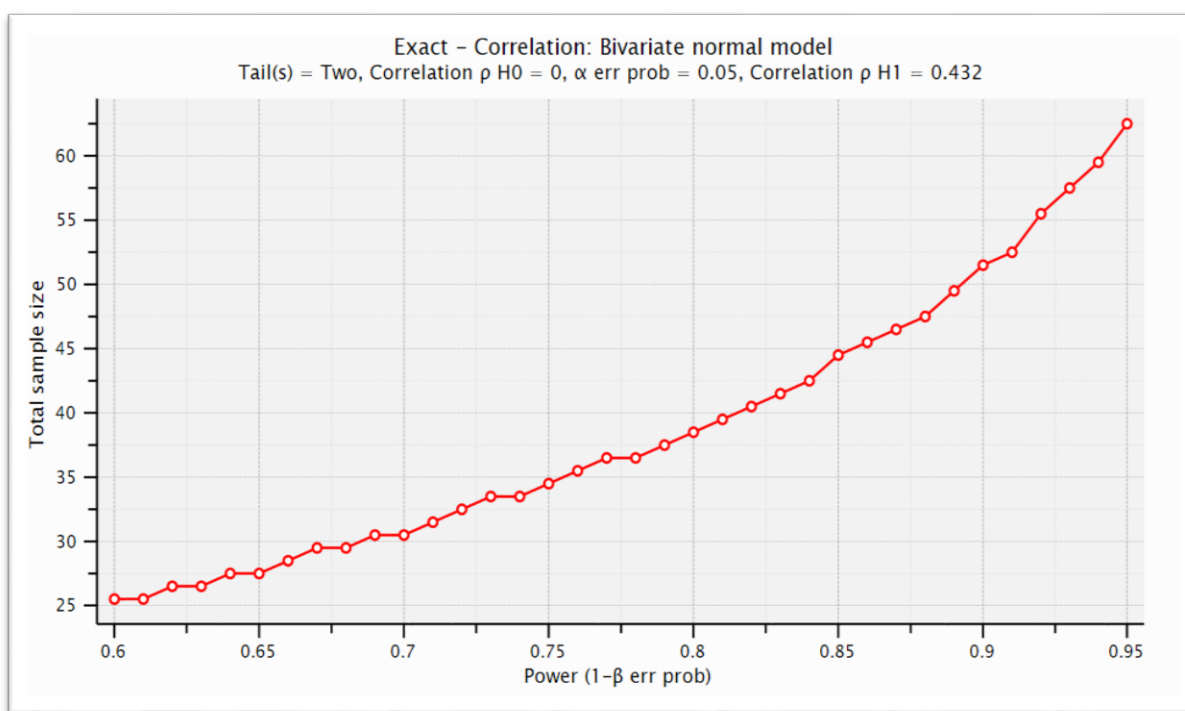
Interventni kardiolog koji je napravio koronarografiju bio je „slijep“ za rezultat kardiogoniometrije tj. nije znao rezultat kardiogoniometrije, no znao je podatke o bolesnici i nalaz ergometrije.

Analizirali su se i usporedili rezultati ergometrije i kardiogoniometrije s nalazom koronarografije kao referentnom metodom. Provedena je i analiza demografskih karakteristika, čimbenika rizika koronarne bolesti i ateroskleroze (arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, šećerna bolest, pušenje cigareta), drugih anamnestičkih podataka (obiteljska anamneza, klinička slika), laboratorijskih nalaza te nalaza ehokardiografije (sistolička i dijastolička funkcija srca, diskinezija stijenki i drugi parametri), kao i farmakološke terapije koju bolesnice uzimaju.

Subjekti istraživanja izabrani su jer u ženskoj populaciji incidencija koronarne bolesti raste i približava se brojkama u muškoj populaciji, uz pojavljivanje u nešto starijoj dobi. Ipak u novije vrijeme je primijećeno da žene razvijaju simptomatsku koronarnu bolest (akutni koronarni sindrom, angina pectoris) u sve mlađoj dobi, ne isključivo 5 i više godina nakon menopauze, a što je vjerojatno uvjetovano sve većom izloženosti rizičnim čimbenicima i zbog toga su uključene ove dobne skupine. Također, žene imaju veću smrtnost od koronarne bolesti i lošiju prognozu od muškaraca nakon akutnog koronarnog sindroma, ali bolju ako se koronarna bolest utvrdi u stabilnoj fazi. Nadalje, u žena je ergometrija, kao prva metoda izbora u neinvazivnom dijagnostičkom postupku za koronarnu bolest, ograničeno osjetljiva i specifična, tek nešto iznad 55% što je značajno manje nego u muškoj populaciji i stoga je potrebno pronaći metodu koja je učinkovitija. Osim ergometrije, druge neinvazivne metode sa sobom nose rizike (alergijske

reakcije, bubrežno oštećenje, komplikacije vezane uz fizičko opterećenje), ionizirajuće zračenje, većina njih je teško dostupna i zahtijeva specifična znanja drugih specijalnosti te su potrebna klinička istraživanja kojima bi se utvrdile nove metode u dijagnostici koronarne bolesti u žena.

Polazeći od neselektirane populacije bolesnica s anginoznim tegobama, kao i prevalencije koronarne bolesti u žena od 40%, uzimajući u obzir učinkovitost ergometrije u predikciji koronarne bolesti u žena od oko 55-60%, a s obzirom na to da se istraživanje provodi u tercijarnom centru, očekujemo patološki nalaz koronarografije u maksimalno 50-55% ispitanica. Uz te pretpostavke kod jakosti od 80% i pogreške 1. vrste od 5%, testom snage utvrđen je broj ispitanica potreban za ovo kliničko istraživanje koji iznosi ukupno 63 bolesnice. Navedeni broj ispitanica osigurava statističku značajnost rezultata istraživanja i omogućava izvođenje zaključaka na temelju dobivenih rezultata. S obzirom na kratkoročno praćenje bolesnica samo za vrijeme hospitalizacije može se pretpostaviti da neće biti osipanja ispitanica te ukupni broj ispitanica potreban za uključivanje u istraživanje ostaje isti tj. 63 bolesnice.



Veličina uzorka: 63; snaga testa: 0.9504094

Grafikon 2.3. Test snage

Pribavljanje informiranog pristanka obavljalo se u izravnom razgovoru sa svim uključenim bolesnicama za vrijeme hospitalizacije, a prije provođenja kardiogoniometrije i koronarografije. Informirani pristanak, odnosno suglasnost za sudjelovanje u kliničkom istraživanju koja je dana svojevoljno na temelju primljenih i pravilno dokumentiranih obavijesti o prirodi i važnosti, posljedicama i rizicima istraživanja i to u pisanom obliku, te potpisana od ispitanice i s navedenim datumom, prikazan je u Prilogu 1.

Protokol i provođenje istraživanja bilo je u skladu s Helsinškom deklaracijom i zahtjevima Dobre kliničke prakse. Protokol istraživanja i provođenje istog odobreno je na 10. redovitoj sjednici Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, održanoj dana 16. travnja 2014. godine (predmet registriran pod brojem: EP-4532/14-3), kao i na 12. redovitoj sjednici Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, održanoj dana 16. rujna 2014. godine. Također, istraživanje je registrirano u Registru kliničkih studija Republike Njemačke odnosno DRKS registru (Deutschen Registers Klinischer Studien) – s indentifikacijskim brojem ID: DRKS00006119 i to kao prospektivno kliničko istraživanje (s univerzalnim brojem studije odnosno UTN – eng. *Universal Trial Number* U1111-1149-9099) od travnja 2014. te se podaci o njemu mogu pronaći na web-stranici registra (<https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de>).

Istraživanje je nazvano engleskim akronimom CGM@WAPE odnosno CardioGonioMetry in Women's Angina Pectoris Evaluation study.

## 2.4. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tablično i grafički, te je provedena deskriptivna statistika s odgovarajućim mjerama centralne tendencije. Prikazani su osnovni podaci studijske populacije: kvantitativne varijable medijanom i pripadajućim rasponom, a kvalitativne varijable apsolutnim brojem i postotkom ili srednjom vrijednosti uz standardnu devijaciju. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Za analizu razlika kvantitativnih vrijednosti upotrijebljeni su parametrijski testovi (Studentov t-test) ili neparametrijski ekvivalenti (Mann-Whitney U test). Chi-square testom s Yatesovom korekcijom ustanovljene su razlike u kvalitativnim vrijednostima. Svi primijenjeni statistički testovi bili su dvosmjerni. Za procjenu povezanosti interesnih varijabli i prisutnosti koronarne bolesti, ali i za analizu povezanosti kardiogoniometrije i drugih varijabli provedena je logistička regresija. Multivarijantna logistička regresija korištena je za korekciju uslijed zbunjujućih faktora (eng. *confounding factors*). Test snage za logističku regresiju pokazao je snagu 88%, uz pretpostavku jednolične distribucije podataka. ROC (eng. *receiver operating characteristic*) analiza je provedena za određivanje granice značajnih vrijednosti, osjetljivosti, specifičnosti te pozitivnih i negativnih prediktivnih vrijednosti za nezavisne čimbenike predikcije koronarne bolesti. P vrijednosti  $< 0,05$  smatrane su statistički značajnim. Za statističku analizu podataka korišten je program SPSS - verzija 20 (proizvođač IBM SPSS Statistics, New York, USA).

## 2.5. Sukob interesa

Važno je napomenuti da je sukob interesa bio prisutan tijekom provođenja ovog istraživanja, a koji je jasno naveden u protokolu istraživanja, zamolbama nadležnim Etičkim povjerenstvima kao i kod prijave teme disertacije, i da je bio pod nadzorom čitavo vrijeme provođenja istraživanja i pisanja disertacije, i kako je dalje navedeno, nije imao nikakav utjecaj na rezultate ovog istraživanja.

Naime, u istraživanju je korišten kardiogoniometar, uređaj kojeg je besplatno ustupio proizvođač tj. tvrtka Enverdis GmbH (Jena, Njemačka). Uređaj je dio propagandnog materijala tvrtke i nije bio namijenjen prodaji. Ustupljen je nakon razgovora s predstavnicima tvrtke (djelatnici PR odjela) i prezentiranja plana i modela ovog istraživanja, kojeg su ocijenili kao dovoljno dobrog i zanimljivog. S njihove je strane ponuđena pomoć u analizi dobivenih rezultata kardiogoniometrije kao i internetski (*on-line*) tečaj edukacije rukovanja kardiogoniometrom, što je i provedeno. Analizu rezultata kardiogoniometrije napravio je voditelj istraživanja, a predstavnici tvrtke nisu bili upoznati s rezultatima istraživanja (ni kardiogoniometrije ni ergometrije ni koronarografije) te nisu sudjelovali u analizi rezultata kardiogoniometrije.

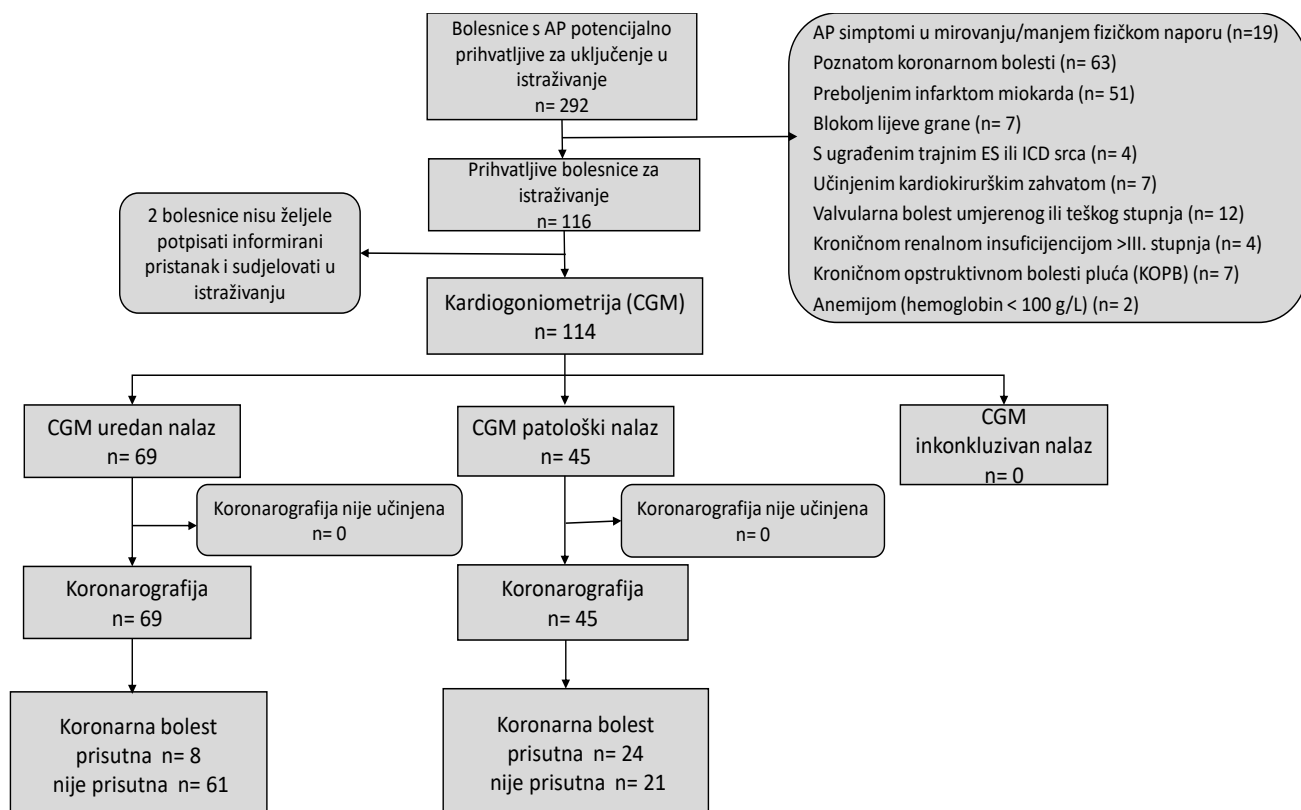
Ja, Ivan Zeljković, kao voditelj istraživanja, kao ni moj mentor nemamo nikakvih financijskih ili drugih interesa u tvrtci Enverdis GmbH niti ćemo potencijalno na ikakav način profitirati od rezultata ovog istraživanja. Do sada nisam surađivao s navedenom tvrtkom niti sam dobio financijsku ili drugu potporu od njih.

## REZULTATI

---

### 3.1. Opći i demografski podaci

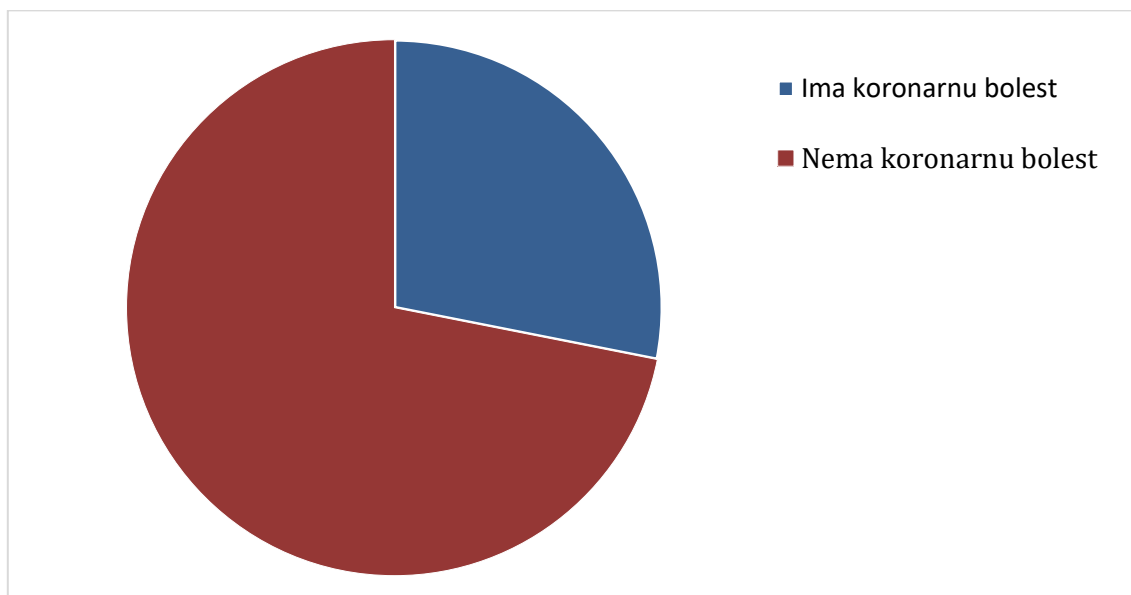
Od 292 bolesnice s kliničkom slikom stabilne angine pectoris koje su hospitalizirane u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice radi invazivne kardiološke obrade tj. koronarografije u razdoblju od travnja 2014. do rujna 2015., njih 116 je ispunjavalo kriterije uključenja, odnosno nije imalo kriterije isključenja. No, dvije su bolesnice nakon informirajućeg razgovora odbile sudjelovati u istraživanju i potpisati informirani pristanak te je ukupni broj bolesnica uključenih u istraživanje iznosio 114. 114 bolesnica studijske populacije je imalo srednju dob 64 (58,0-71,0) godine, najmlađa bolesnica je imala 37, a najstarija 81 godinu. Kardiogoniometrija je svim bolesnicama izvedena  $\leq 24$  sata prije koronarografije. Nije bilo komplikacija vezano uz izvođenje kardiogoniometrije, kao što nije bilo ni ozbiljnih nuspojava koronarografije koje su zahtijevale produljenje hospitalizacije. Prosječno vrijeme hospitalizacije iznosilo je 4,2 dana ( $\pm 2,3$  dana).



AP – angina pektoris, ES - trajni elektrostimulator srca, ICD - kardioverter-defibrilator srca.

Slika 3. Dijagram tijeka istraživanja

Koronarografija je napravljena svim bolesnicama, a patološki nalaz tj. značajna stenoza > 70% u jednoj ili više koronarnih arterija utvrđena je u 32 bolesnice odnosno 28,1%.



Grafikon 3.1. Incidencija koronarne bolesti u studijskoj populaciji

Kada smo usporedili skupine bolesnika s koronarnom bolesti i bez koronarne bolesti, provedenom analizom nezavisnim t testom zaključili smo da ne postoji statistička povezanost kvantitativnih parametara i prisutnosti koronarne bolesti, osim što su bolesnice s koronarnom bolesti bile starije ( $62 \pm 9$  vs  $68 \pm 7$ ,  $p < 0,001$ ), ali su imale slične antropometrijske karakteristike.

Tablica 3.1. Kvantitativni parametri i povezanost s koronarnom bolesti

	Skupina bez koronarne bolesti n=82 Medijan (25% - 75%)	Skupina s koronarnom bolesti n=32 Medijan (25% - 75%)	p vrijednost
Dob (godine)	63 (57-70)	70 (64-72)	<0,001
Visina (cm)	162,4 (154,6-167,0)	160,9 (155,1-168,3)	>0,3
Težina (kg)	75,2 (71,9-79,8)	74,5 (70,8-78,7)	>0,3
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 (26,1-30,8)	28,8 (25,6-31,4)	>0,3

Analizom kvalitativnih parametara i njihove povezanosti s prisutnosti koronarne bolesti pokazalo se da nije bilo ni statistički značajne razlike među studijskim skupinama

Tablica 3.2. Kvantitativni parametri i povezanost s koronarnom bolesti

	Skupina bez koronarne bolesti n=82 Medijan (25% - 75%)	Skupina s koronarnom bolesti n=32 Medijan (25% - 75%)	p vrijednost
	% (n)	% (n)	
Hipertenzija	89,0 (73)	96,9 (31)	0,278
Hiperlipidemija	46,3 (38)	53,1 (17)	>0,3
Dijabetes	24,4 (20)	25,0 (8)	>0,3
Pušenje	23,2 (19)	21,9 (7)	>0,3
Obiteljska anamneza	56,1 (46)	65,6 (21)	>0,3
Hipotireoza	17,1 (14)	18,8 (6)	>0,3
Hipertireoza	4,9 (4)	0 (0)	>0,3



Nadalje, nije bilo razlike među bolesnicama vezano uz anamnestički podatak i liječenje hipotireoze, dok je u skupini bez koronarne bolesti bilo 4 bolesnice s hipertireozom u odnosu na 0 u skupni bez, no ta razlika nije dostigla statističku značajnost (Tablica 3.2.).

Što se tiče standardnih laboratorijski nalaza, uključujući kompletnu krvnu sliku i biokemijske nalaze: kreatin-kinaza, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), laktat-dehidrogenaza (LDH), kao i troponin T, zatim C-reaktivni protein te lipidogram: ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol i trigliceridi, nije bilo statistički značajne razlike među studijskim skupinama.

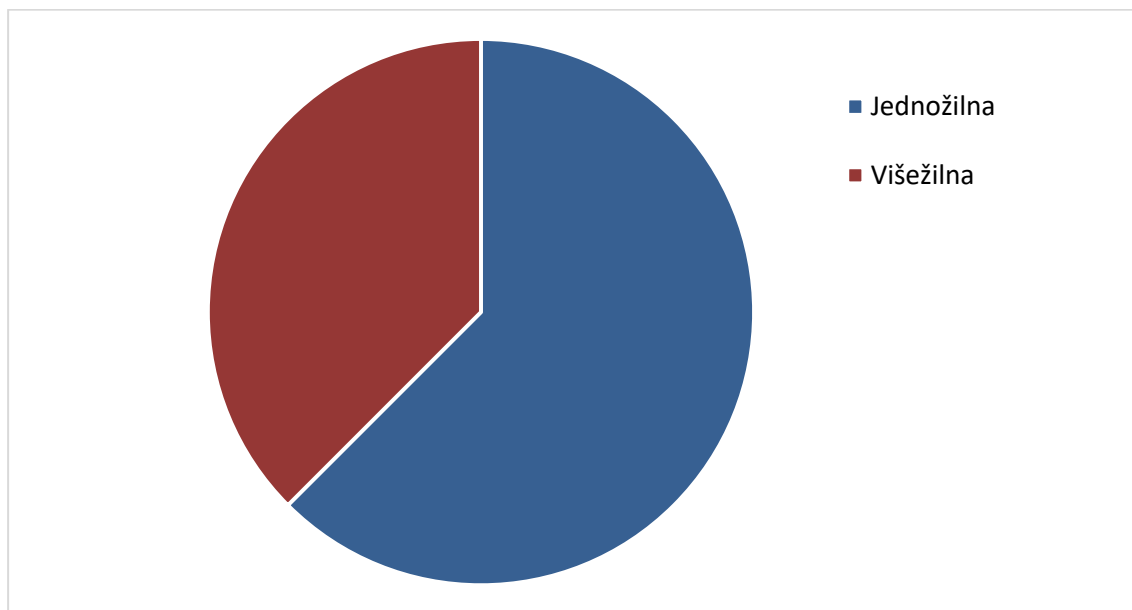
Tablica 3.3. Laboratorijski nalazi i povezanost s koronarnom bolesti

	Skupina bez koronarne bolesti n=82  Medijan (25% - 75%)	Skupina s koronarnom bolesti n=32  Medijan (25% - 75%)	p vrijednost
CK (U/L 37°C)	103,5 (73-144)	94,5 (59,0-132,5)	0,235
Troponin T (µg/L)	0,0 (0,0-0,01)	0,02 (0,01-0,03)	0,119
Hemoglobin (g/L)	136,0 (129-144)	138,0 (129,0-141,5)	>0,3
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	221,5 (187-259)	226,5 (196,0-263,5)	>0,3
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	7,5 (6,6-8,8)	8,1 (6,0-10,0)	>0,3
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,4 (4,4-6,5)	5,6 (4,2-6,2)	>0,3
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,1-1,4)	>0,3
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,3 (2,3-4,3)	3,1 (2,3-4,2)	>0,3
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,0-1,8)	1,8 (1,2-2,4)	0,092
AST (U/L 37°C)	20,0 (18-25)	21,5 (19,5-26,5)	>0,3
ALT (U/L 37°C)	19,5 (17-26)	18,0 (15,0-26,5)	>0,3
CRP (mg/L)	2,2 (1,3-4,0)	2,5 (1,5-4,7)	>0,3

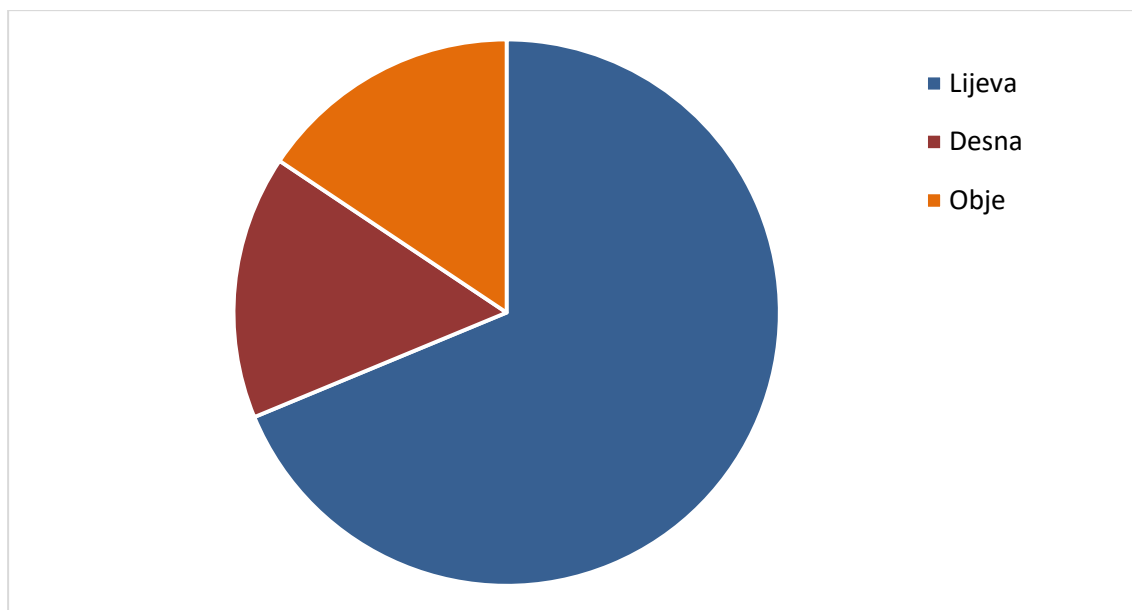
CK – kreatin kinaza, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, CRP – C reaktivni protein

### 3.2. Incidencija i proširenost koronarne bolesti

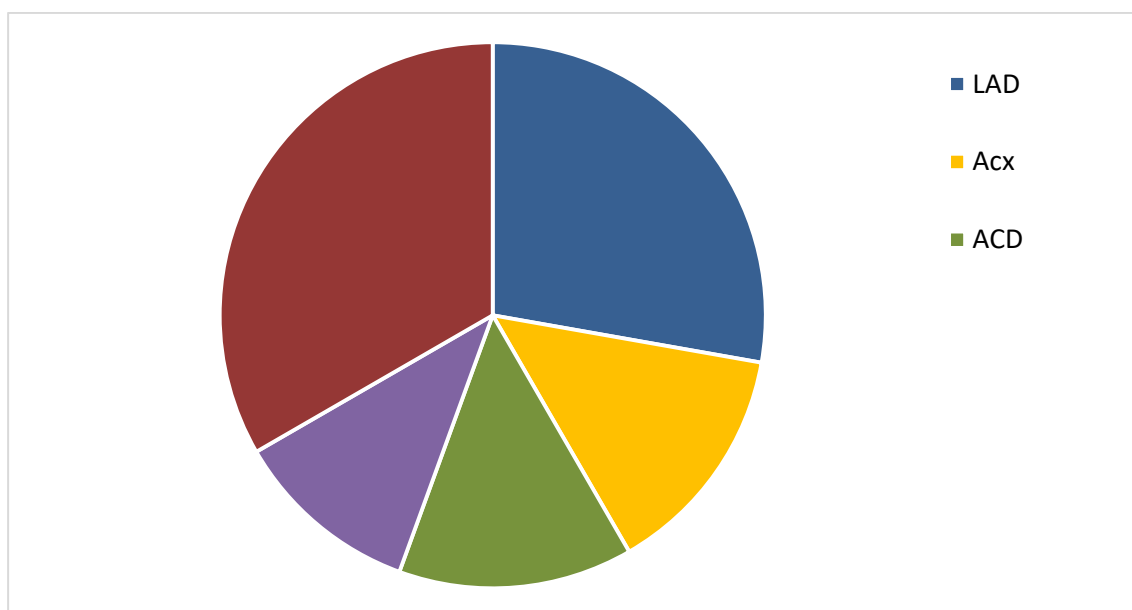
Koronarna bolest je utvrđena u ukupno 32 bolesnice (28,1%) uključene u istraživanje. Proširenost koronarne bolesti i zahvaćenost pojedinih koronarnih arterija prikazana je grafički (Grafikon 3.2 i 3.3 a i b) i tablično. Jednožilna koronarna bolest utvrđena je u 20 bolesnica (62,5%), višezilna u 12 bolesnica (37,5%) od čega je u njih 4 utvrđena značajna stenoza debla lijeve koronarne arterije (Tablica 3.4.).



Grafikon 3.2. Proširenost koronarne bolesti



Grafikon 3.3. a) Zahvaćenost koronarnih arterija koronarnom bolesti



Grafikon 3.3. b) Zahvaćenost pojedinih koronarnih arterija koronarnom bolesti

Tablica 3.4. Proširenost koronarne bolesti

	Broj bolesnica
Jednožilna koronarna bolest	20
Višežilna koronarna bolest	12
Lijeva koronarna arterija	22
Desna koronarna arterija	5
Obje	5
Deblo lijeve koronarne arterije	4
RIVA	10
RIVA i ACx	3
RIVA i ACD	3
ACx	5
ACx i ACD	2
ACD	5

RIVA – prednja silazna koronarna arterija, ACx – lijeva cirkumfleksna koronarna arterija, ACD – desna koronarna arterija

### 3.3. EKG

107 bolesnica je tijekom hospitalizacije i za vrijeme snimanja kardiogoniometrije bilo u sinusnom ritmu, dok ih je 7 imalo atrijsku fibrilaciju, od kojih su 3 bolesnice s i 4 bez koronarne bolesti ( $p=0,096$ ). 28 bolesnica s i 14 bez koronarne bolesti imale su nespecifične promjene ST-segmenta i/ili T-vala u inicijalnom 12-kanalnom EKG-u u mirovanju ( $p=0,576$ ). 3 bolesnice s i jedna bez koronarne bolesti imale su blok desne grane ( $p=0,714$ ). Međutim, nije bilo statističke značajnosti između studijskih skupina vezano uz navedeno. Bolesnice s blokom lijeve grane nismo uključivali u istraživanje, zbog činjenice da u ranijim istraživanjima učinkovitost kardiogoniometrije nije ispitivana u bolesnika s blokom lijeve grane.

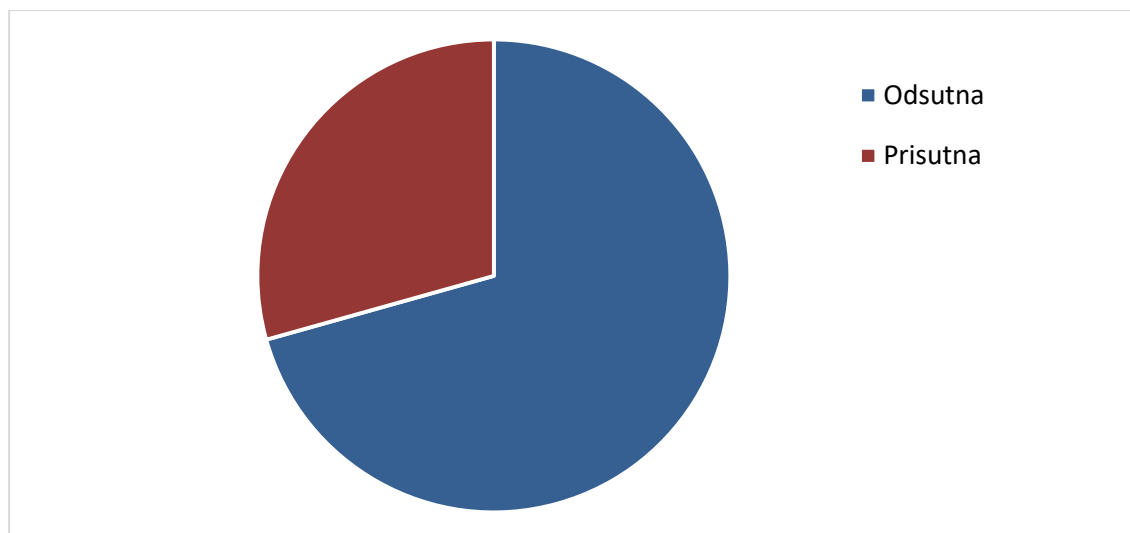
### 3.4. Ehokardiografija

Kod 93 bolesnice tijekom hospitalizacije napravljena je i ehokardiografija, 67 ih je imalo uredan nalaz koronarografija, a 26 je imalo koronarnu bolest. Prosječna ejeckijska frakcija lijevog ventrikula iznosila je 62,1% ( $\pm$  4,6%) odnosno medijan 60,0% (60-65%) i nije bilo razlike između bolesnica s i bez koronarne bolesti ( $p > 0,3$ ) (Tablica 3.5.). Hipertrofija lijeve klijetke verificirana je u 43 bolesnice bez i 22 s koronarnom bolesti (64,2% vs 84,6%,  $p = 0,077$ ). Dijastolička funkcija je bila uredna u 30 bolesnica (32,2%). I. stupanj dijastoličke disfunkcije je utvrđen u 57 bolesnica (61,3%), II. stupanj dijastoličke disfunkcije je imalo ukupno 6 bolesnica (6,5%) od čega 2 bez i 4 s koronarnom bolesti, dok III. i IV. stupanj nije imala nijedna bolesnica. Nadalje, u ukupno 8 bolesnica ehokardiografski je utvrđena hipokinezija dijela stijenke lijevog ventrikula i to u 3 bolesnice bez i 5 bolesnica s koronarnom bolesti.

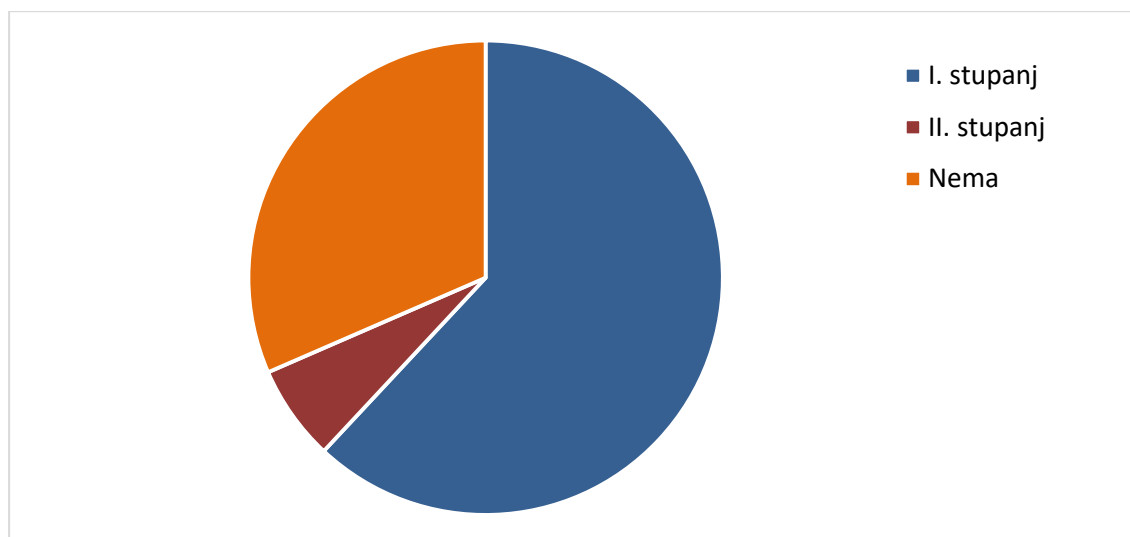
Tablica 3.5. Ehokardiografski parametri i povezanost s koronarnom bolesti

	Skupina bez koronarne bolesti n=82	Skupina s koronarnom bolesti n=32	p vrijednost
	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Srednja vrijednost $\pm$ SD	
EFLV	62,7 $\pm$ 4,0	60,5 $\pm$ 6,1	0,157
	% (n)	% (n)	
LV hipertrofija	64,2 (43)	84,6 (22)	0,077
Dijastolička disfunkcija	70,8 (46)	85,0 (17)	0,254
I. stupanj	67,7 (44)	65,0 (13)	>0,3
II. stupanj	3,1 (2)	20,0 (4)	0,041
Hipokinezija	4,5 (3)	19,2 (5)	0,036

LV – lijevi ventrikul, EF – ejeckijska frakcija



Grafikon 3.4. a) Hipertrofija lijeve klijetke u studijskoj populaciji



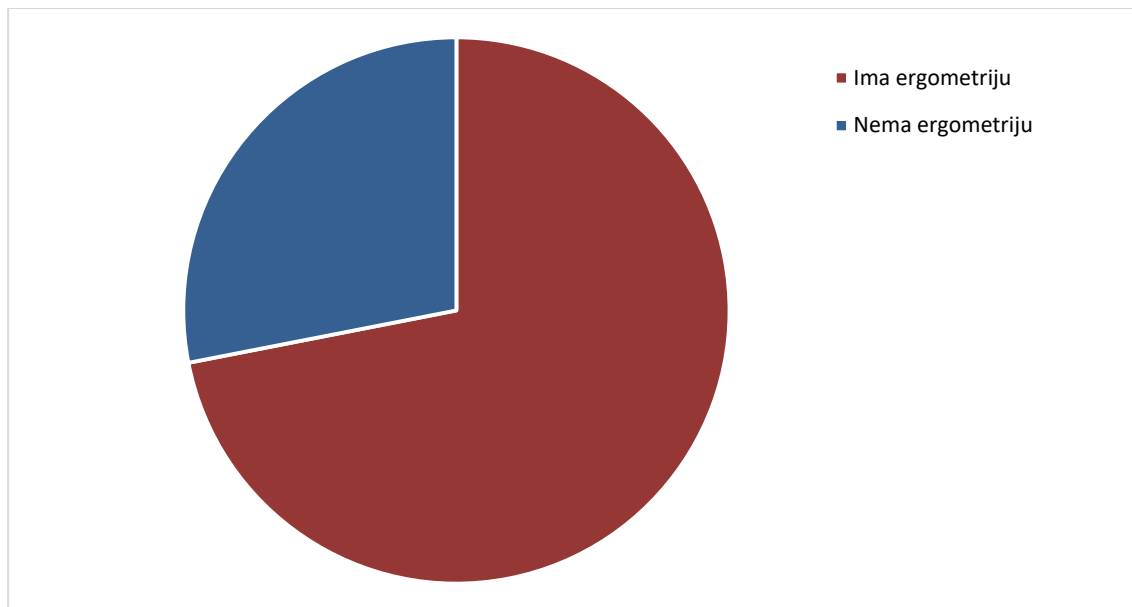
Grafikon 3.4. b) Dijastolička disfunkcija u studijskoj populaciji

Analizom ehokardiografskih parametara kod bolesnika zaključili smo slijedeće:

- hipokinezija je imala značajnu pozitivnu korelaciju s koronarnom bolešću - OR 5,08, 95% CI 1,12-23,10,  $p=0,035$
- ukupno dijastolička disfunkcija nije mogla predvidjeti postojane koronarne bolesti - OR 2,34, 95% CI 0,61-8,93,  $p=0,213$
- promatrajući po stupnjevima dijastoličku disfunkciju, I. stupanj nije bio povezan s prisutnošću koronarne bolesti ( $p>0,3$ ), za razliku od II. stupnja ( $p=0,041$ )
- hipertrofija lijeve klijetke je bila manje prisutna u bolesnicima bez koronarne bolesti (64,2%) te je razlika pokazala tendenciju prediktivnosti, ali nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,077$ ).

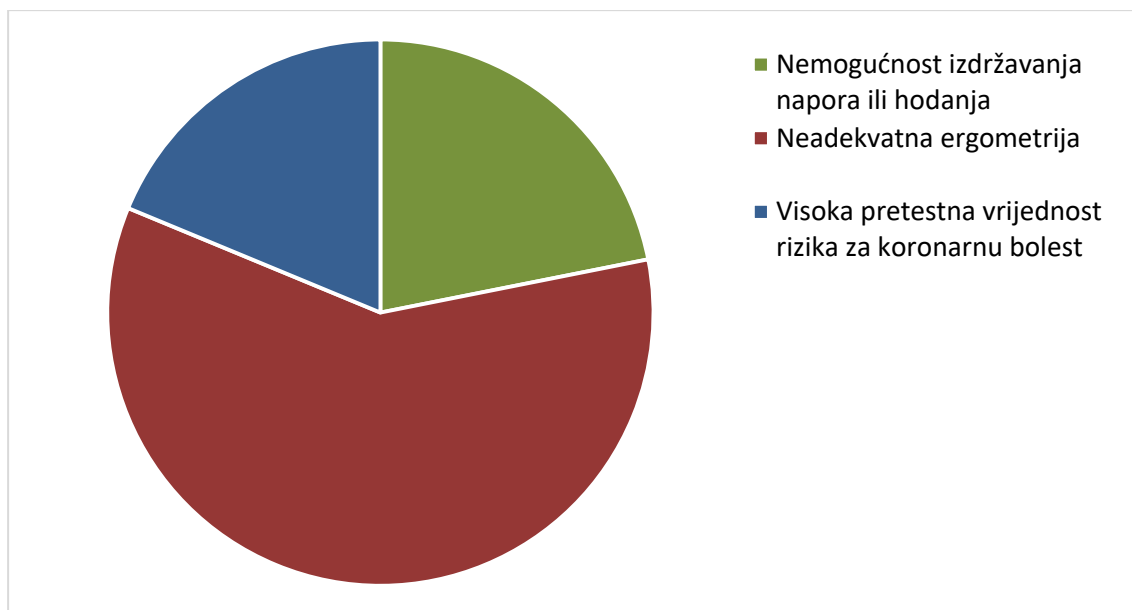
### 3.5. Ergometrija

Ergometrija je napravljena prije hospitalizacije u 82 od ukupno 114 bolesnica (71,9%).



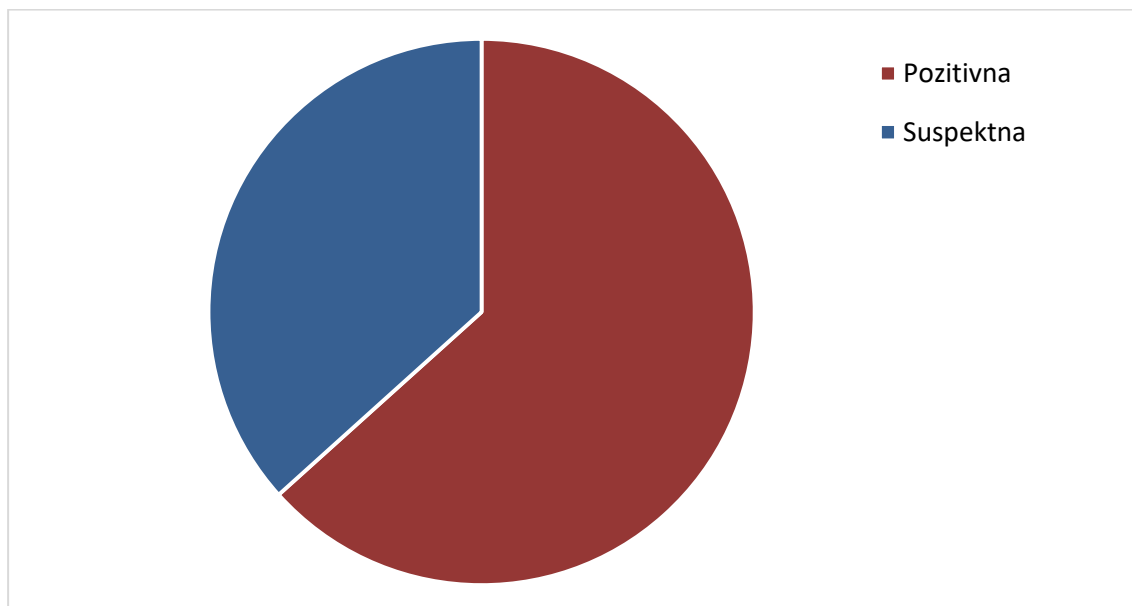
Grafikon 3.5. Postotak bolesnica kod kojih je napravljena ergometrija

Kod preostalih 28% ispitanica ergometrija nije napravljena zbog nemogućnosti hodanja i/ili izvršavanja fizičke aktivnosti (bolesti lokomotornog sustava, KOPB, adipozitet), dio ispitanica je prema nadležnom kardiologu imao visoku pretestnu vrijednost rizika za koronarnu bolest (jasni simptomi + rizični čimbenici + dob) i samim time indikaciju za koronarografiju i bez nalaza ergometrije. No, dio ispitanica je imao učinjenu ergometriju, ali s opterećenjem kraćim od 2 minute pa se rezultat nije smatrao adekvatnim, a razlozi su bili nemogućnost praćenje trake zbog adipoziteta, nerazumijevanja provođenja testa, neregulirana hipertenzija, i drugi.



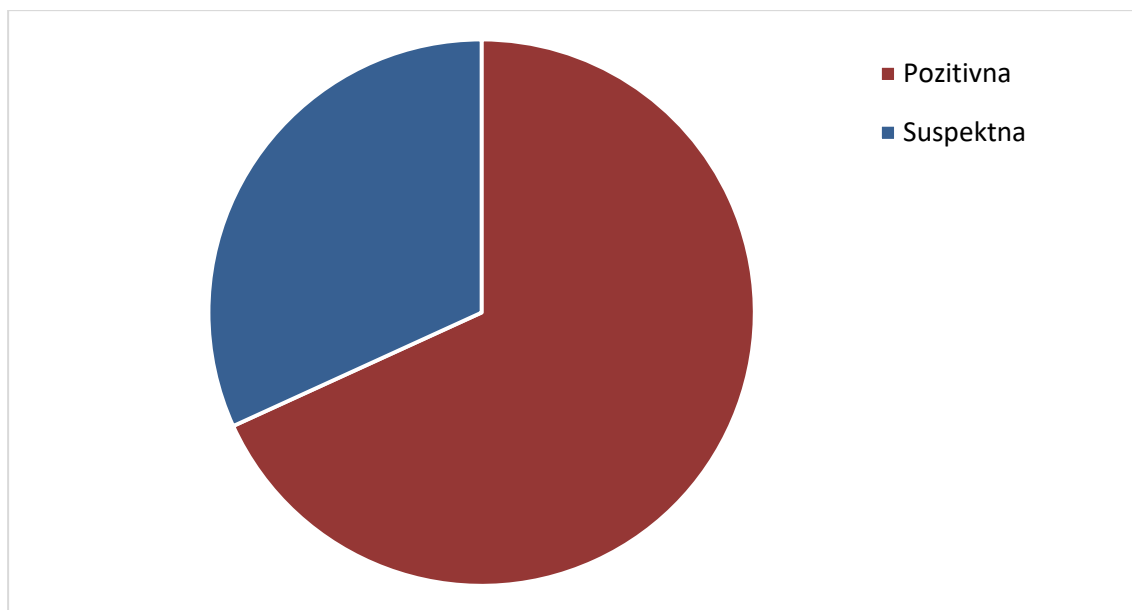
Grafikon 3.6. Razlozi neprovođenja ergometrije

Ergometrija je bila pozitivna tj. patološka u 15 bolesnica s koronarnom bolesti (68,1%) i suspektna/negativna u njih 7 (31,9%) te pozitivna u 38 bolesnica bez koronarne bolesti (63,3%) i suspektna/negativna u njih 22 (36,7%).



Grafikon 3.7. a) Rezultati ergometrije s obzirom na prisutnost koronarne bolesti – sudionice bez koronarne bolesti





Grafikon 3.7. b) Rezultati ergometrije s obzirom na prisutnost koronarne bolesti – sudionice s koronarnom bolesti

Tablica 3.6. Ergometrija i koronarna bolest (tablica kontingencije 2x2)

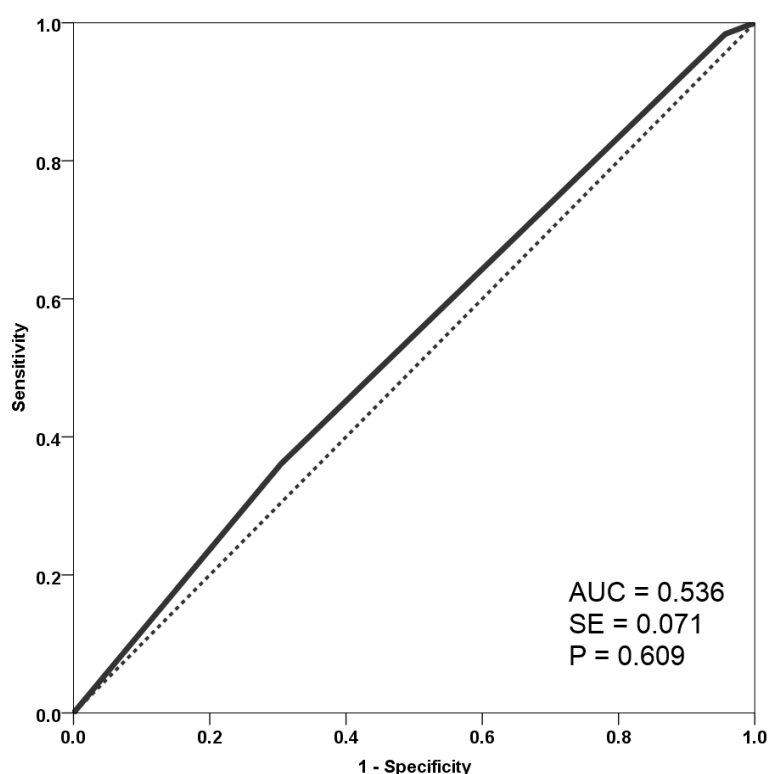
	Ergometrija		Ukupno
	pozitivna	suspektna	
Koronarna bolest prisutna	15	7	22
Koronarna bolest odsutna	38	22	60
Ukupno	53	29	82

Kada smo usporedili rezultate ergometrije između skupina bolesnika s obzirom na prisutnost koronarne bolesti, nije bilo statistički značajne razlike. Nije bilo ni statistički značajne razlike između skupina niti kada se nalaz ergometrije promatrao odvojeno klinički i elektrokardiografski (Tablica 3.7.)

Tablica 3.7. Rezultati ergometrije i prisutnost koronarne bolesti

	Skupina bez koronarne bolesti n=82	Skupina s koronarnom bolesti n=32	p vrijednost
Klinički pozitivna	68,3 (41)	65,2 (15)	>0,3
Klinički suspektna	31,7 (19)	30,4 (7)	
EKG pozitivna	58,3 (35)	65,2 (16)	>0,3
EKG suspektna	41,7 (25)	21,7 (6)	
Ukupno pozitivna	62,3 (38)	65,2 (15)	>0,3
Ukupno suspektna	36,1 (22)	30,4 (7)	

Ukupno gledajući, ergometrija je pokazala učinkovitost od 45,1% u predikciji koronarne bolesti, s osjetljivosti 68,1% (95% interval pouzdanosti 42,7-83,6%) i specifičnosti 36,7% (95% interval pouzdanosti 25,2-50,3%). Ergometrija je u studijskoj populaciji pokazala i pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) 28,3% (95% interval pouzdanosti 16,8-42,3%) te negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) 75,8% (95% interval pouzdanosti 56,5-89,7%).



Grafikon 3.8. ROC krivulja učinkovitosti ergometrije u predikciji koronarne bolesti

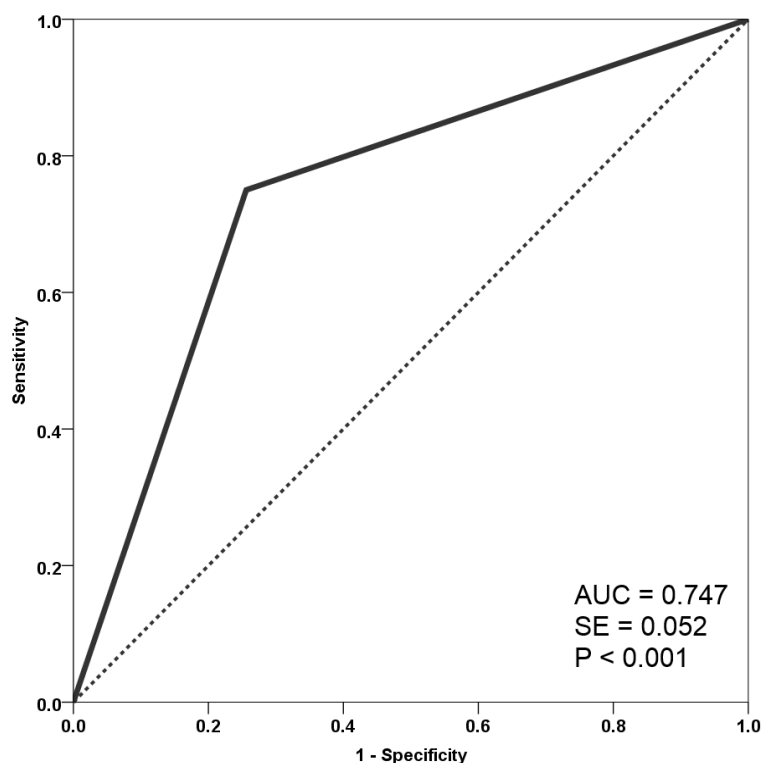
### 3.6. Kardiogoniometrija

Kardiogoniometrija izvedena je u svih 114 bolesnica. Nalaz kardiogoniometrije bio je uredan u 69 bolesnica (60,5%) i patološki u njih 45 (39,5%) s medijanom brojačnog rezultata -1 (-2 do 0). Rezultati kardiogoniometrije su se statistički značajno razlikovali između skupina bolesnica s obzirom na prisutnost koronarne bolesti. Kardiogoniometrija je bila pozitivna tj. patološka u 75% bolesnica s koronarnom bolesti (24 od 32 bolesnice) te u 25% bolesnica bez koronarne bolesti (21 od 82 bolesnice) ( $p < 0,001$ ).

Kardiogoniometrija je pokazala učinkovitost od 74,6% u predikciji koronarne bolesti u studijskoj populaciji s osjetljivosti 75,0% (95% interval pouzdanosti 56,6-88,5%) i specifičnosti 74,4% (95% interval pouzdanosti 63,6-83,4%). Također, kardiogoniometrija je pokazala pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) od 53,3% (95% interval pouzdanosti 37,9-68,3%) te negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) od 88,4% (95% interval pouzdanosti 78,4-94,8%).

Tablica 3.8 Kardiogoniometrija i koronarna bolest (tablica kontingencije 2x2)

	Kardiogoniometrija		
	pozitivna	negativna	Ukupno
Koronarna bolest prisutna	24	8	32
Koronarna bolest odsutna	21	61	82
Ukupno	45	69	114



Grafikon 3.9. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u predikciji koronarne bolesti

Rezultat kardiogoniometrije nije korelirao s brojem stenoziranih koronarnih arterija tj. s proširenošću koronarne bolesti u pojedine ispitanice. No, zahvaćenost pojedinih koronarnih arterija utjecala je na rezultat kardiogoniometrije. Bolesnice koje su imale značajnu stenozu desne koronarne arterije ili značajno stenozirane i desnu i lijevu koronarnu arteriju nisu imale lažno negativne nalaze tj. kardiogoniometrija je uvijek pravilno prepoznavala prisutnost koronarne bolesti ( $p = 0,037$ ). Nadalje, kardiogoniometrija je bila točnija/učinkovitija u bolesnica sa zahvaćenošću cirkumfleksne i/ili desne koronarne arterije, u usporedbi kod bolesnica sa zahvaćenošću prednje silazne koronarne arterije (RIVA) ( $p = 0,037$ ). Proširenost koronarne bolesti u studijskoj populaciji, kao i ovisnost rezultata kardiogoniometrije o prisutnosti koronarne bolesti prikazan je u Tablici 3.9.

Tablica 3.9. Povezanost proširenosti koronarne bolesti i rezultata kardiogoniometrije

	Broj bolesnica	CGM negativna % (n)	CGM pozitivna % (n)	p value
Lijeva koronarna arterija	22	36 (8)	64 (14)	0,037*
Desna koronarna arterija	5	0 (0)	100 (5)	
Obje koronarne arterije	5	0 (0)	100 (5)	
Broj zahvaćenih arterija				>0,3
Jednožilna koronarna bolest	20	20 (4)	80 (16)	
Višežilna koronarna bolest	12	33 (4)	67 (8)	0,037**
Deblo lijeve koronarneart.	4	50 (2)	50 (2)	
RIVA	10	40 (4)	60 (6)	
RIVA i ACx	3	33 (1)	67 (2)	
RIVA i ACD	3	0 (0)	100 (3)	
ACx	5	0 (0)	100 (5)	
ACx i ACD	2	50 (1)	50 (1)	
ACD	5	0 (0)	100 (5)	

CGM – kardiogoniometrija, RIVA – prednja silazna koronarna arterija, ACx – lijeva cirkumfleksna koronarna arterija, ACD – desna koronarna arterija,

\* Lijeva koronarna arterija vs desna + obje, \*\* deblo lijeve koronarne arterije + RIVA vs. preostale koronarne arterije

### 3.7. Usporedba kardiogoniometrije i ergometrije

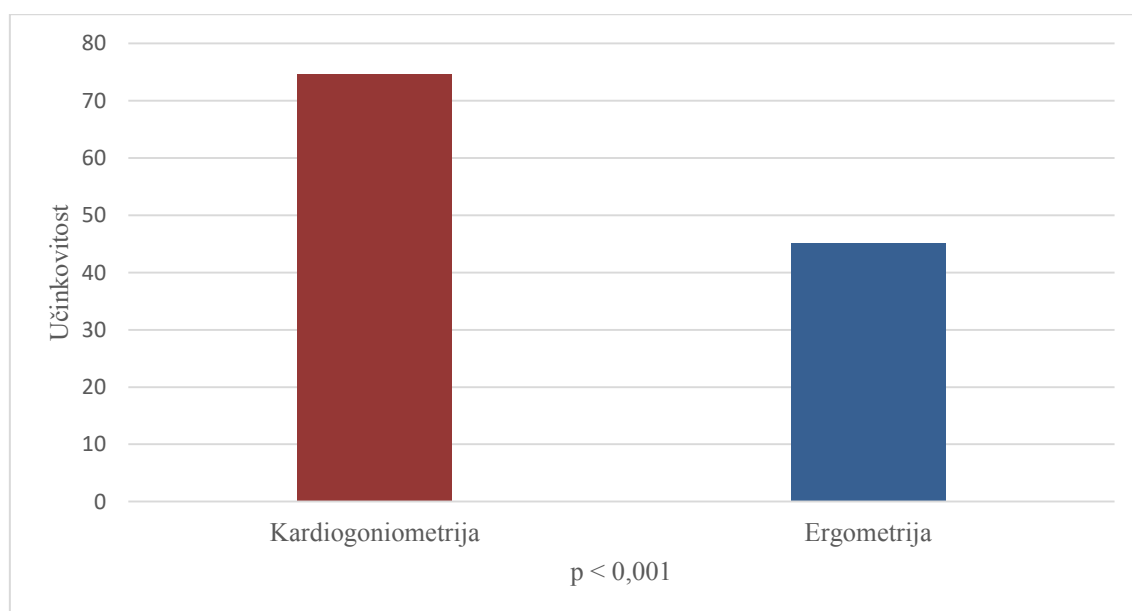
Kardiogoniometrija je pokazala statistički značajno bolju učinkovitost u predikciji koronarne bolesti u studijskoj populaciji u usporedbi e ergometrijom (74,6% vs 45,1%,  $p < 0,001$ ).

Kardiogoniometrija i ergometrija su pokazale veću učinkovitost u bolesnika starije životne dobi ( $> 65$  godina života) u kojih je incidencija koronarne bolesti bila veća (77,1% vs 54,9%,  $p > 0,001$ ).

Tablica 3.10. Učinkovitost kardiogoniometrije i ergometrije u predikciji koronarne bolesti

	Skupina bez koronarne bolesti n=82	Skupina s koronarnom bolesti n=32	p vrijednost
<b>Ergometrija</b>			
Ukupno pozitivna	62,3 (38)	65,2 (15)	$>0,3$
Ukupno suspektna	36,1 (22)	30,4 (7)	
<b>CGM pozitivna</b>	25,6 (21)	75 (24)	$<0,001$

CGM – kardiogoniometrija



Grafikon 3.10. Usporedba učinkovitosti kardiogoniometrije i ergometrije u predikciji koronarne bolesti u studijskoj populaciji

### 3.8. Logistička regresija

Provedena je logistička regresija svih varijabli koje su ukazivale na moguću povezanost s prisutnosti koronarne bolesti. Univarijantnom logističkom regresijom utvrđeno je da je patološki nalaz kardiogoniometrije povezan s gotovo 9 puta većim rizikom koronarne bolesti (OR 8,7, 95% interval pouzdanosti 3,4-22,3,  $p < 0,001$ ). Također, logistička regresija potvrdila je pozitivnu povezanost između dobi i koronarne bolesti (OR 1,10, 95% CI 1,04-1,17,  $p = 0,002$ ) tj. što je osoba starija to je veći rizik koronarne bolesti. Nadalje, od ehokardiografskih pokazatelja hipokinezija je bila povezana s koronarnom bolesti odnosno ako je prisutna hipokinezija tada je rizik za koronarnu bolest 5 puta veći (OR 5,08, 95% CI 1,12-23,10,  $p = 0,035$ ), dok je slična povezanost potvrđena još samo za dijastoličku disfunkciju II. stupnja (OR 12,67, 95% CI 1,57-102,3,  $p = 0,017$ ), no iako je rezultat statistički značajan, broj bolesnika s navedenim bio je vrlo mali ( $n = 6$ ).

Logistička regresija je pokazala da su značajni prediktori za predikciju koronarne bolesti:

- viša životna dob ( $p = 0,002$ ; OR 1,10 - tj bolesnica koja je starija ima 1,1 puta veću šansu da pripada skupini bolesnica s koronarnom bolesti)
- hipokinezija u ehokardiogramu ( $p = 0,035$ ; OR 5,08 - drugim riječima bolesnica koja ima hipokineziju stijenke lijevog ventrikula u ehokardiografskom nalazu ima 5 puta veći rizik da pripada skupini koja ima koronarnu bolest)
- patološki nalaz kardiogoniometrije ( $p = 0,000$ ; OR 8,7 - bolesnica koja ima patološki nalaz kardiogoniometrije ima 8,7 puta veći rizik da pripada skupini koja ima koronarnu bolest).

Tablica 3.11. Rezultati univarijantne logističke regresije povezanosti pojedinog parametra i prisutnosti koronarne bolesti

	OR	95% interval pouzdanosti		p vrijednost
<b>Dob</b>	<b>1,099</b>	<b>1,035</b>	<b>1,165</b>	<b>0,002</b>
Indeks tjelesne mase	0,996	0,903	0,098	0,936
Kreatin-kinaza	0,997	0,989	1,004	0,364
Troponin T	0,983	0,853	1,133	0,812
Hemoglobin	1,006	0,968	1,045	0,767
Trombociti	0,999	0,991	1,007	0,774
Leukociti	1,158	0,963	1,394	0,119
HDL-kolesterol	0,449	0,087	2,310	0,338
LDL-kolesterol	1,022	0,732	1,425	0,899
Trigliceridi	1,465	0,907	2,366	0,119
AST (aspartat-transaminaza)	1,022	0,979	1,068	0,322
C-reaktivni protein	1,074	0,984	1,172	0,111
Hipertenzija	3,822	0,464	31,470	0,213
Dijabetes mellitus	1,033	0,401	2,660	0,946
Pušenje	0,928	0,348	2,480	0,882
Pozitivna obiteljska anamneza	1,494	0,639	3,495	0,355
Hipotireoza	1,121	0,389	3,228	0,833
Ergometrija – ukupno patološka	0,806	0,285	2,279	0,684
<b>Kardiogoniometrija - patološka</b>	<b>8,714</b>	<b>3,399</b>	<b>22,339</b>	<b>0,000</b>
Hipertrofija lijeve klijetke	3,070	0,946	9,956	0,062
Dijastolička disfunkcija	2,341	0,614	8,927	0,213
<b>Hipokinezija stijenke lijeve klijetke</b>	<b>5,079</b>	<b>1,118</b>	<b>23,082</b>	<b>0,035</b>

OR - omjer rizika

Nadalje, logistička regresija je pokazala značajnu povezanost između rezultata kardiogoniometrije i dobi, neovisno o prisutnosti koronarne bolesti (OR 1,101, 95% interval



pouzdanosti 1,036-1,171,  $p=0,002$ ) (Tablica 3.12.). Naime, u subanalizi studijske populacije s obzirom na dob, utvrđeno je da je u bolesnica starijih od 67 godina ( $> 67$  god), u njih 57,1% (12/21) kardiogoniometrija imala lažno pozitivan nalaz, a u 10,5% bolesnica (2/19) lažno negativan nalaz, s ukupnom dijagnostičkom točnošću od 65,0%. S druge strane, u bolesnica mlađih od 67 godina kardiogoniometrijom je postignuta veća dijagnostička učinkovitost od 79,7%, sa samo 14,8 % (9/61) lažno pozitivnih nalaza, no razlika u odnosu na skupinu bolesnica  $> 67$  godina nije dostigla statističku značajnost ( $p=0,064$ ).

Tablica 3.12. Osjetljivost i specifičnost pojedinih parametara u predikciji koronarne bolesti

	AUC	Granična vrijednost	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	P vrijednost
Dob	0,699	63	78,1 (60,0 – 90,7)	57,3 (45,9 – 68,2)	41,7	87,0	$<0,001$
Hipokinezija	0,574	1	19,2 (6,6 – 39,4)	95,5 (87,5 – 99,1)	62,5	75,2	0,074
CGM	0,747	1	75,0 (56,6 – 88,5)	74,4 (63,6 – 83,4)	53,4	88,4	$<0,001$
CGM $\leq 67$	0,695	1	53,8 (25,1 – 80,8)	85,3 (73,8 – 93,0)	43,9	89,6	0,001
CGM $>67$	0,662	1	89,5 (66,9 – 98,7)	42,9 (21,8 – 66,0)	58,6	81,9	0,015

AUC – površina ispod krivulje; CI – interval pouzdanosti; PPV – pozitivna prediktivna vrijednost; NPV – negativna prediktivna vrijednost; CGM – kardiogoniometrija; CGM  $\leq 67$  – kardiogoniometrija u žena mlađih od 67 godina; CGM  $>67$  – kardiogoniometrija u žena starijih od 67 godina.

Povezanosti utvrđene univarijantnom logističkom regresijom ostale su značajne i u multivarijantnom modelu. U multivarijantnom modelu logističke regresije u koji je uvrštena dob, hipokinezija stijenki lijevog ventrikula i nalaz kardiogoniometrije, utvrđena je nezavisna povezanost navedenih parametara s prisutnosti koronarne bolesti (Tablica 3.13.).

Tablica 3.13. Multivarijantni model logističke regresije u koji je uvrštena dob, hipokinezija stijenki lijevog ventrikula i nalaz kardiogoniometrije, a kojim se utvrđuje povezanost s prisutnosti koronarne bolesti

	Relativni rizik	95% interval pouzdanosti	B	S.E.	Wald	p vrijednost
Dob	1,081	1,007 – 1,161	0,078	0,036	4,640	0,031
Hipokinezija	7,160	1,111 – 46,143	1,968	0,951	4,288	0,038
Kardiogoniometrija	3,710	1,221 – 11,275	1,311	0,567	5,346	0,021
Konstanta	0,001		-6,851	2,379	8,293	0,004

Međutim, povezanost nalaza kardiogoniometrije i prisutnosti koronarne bolesti ostala je značajna i nakon prilagodbe za dob i hipokineziju stijenke (OR 3,7, 95% interval pouzdanosti 1,2-11,3,  $p=0,021$ ).

Zbog navedenog smo proveli hijerarhijsku logističku regresiju kako bi istražili može li eventualno neki drugi prognostički čimbenik poboljšati prognostičku snagu kardiogoniometrije. Samostalno dob, dijastolička disfunkcija II. stupnja i hipokinezija nisu poboljšavali prognostičku snagu kardiogoniometrije, no kombinacija dobi i hipokinezije povećavala je prognostičku snagu - promjena  $X^2$  8,1;  $p=0,018$ .

Nadalje, kombinirali smo nalaze kardiogoniometrije i ergometrije u svrhu bolje predikcije koronarne bolesti. Naime, kada smo rezultatima suspektne ergometrije dodali rezultate kardiogoniometrije, tada je učinkovitost kardiogoniometrije znatno porasla s NPV-om od 100% i specifičnošću od 87,5%. U tom slučaju učinkovitost kardiogoniometrije ima malo veći AUC u odnosu kada se promatra samostalno, ali to nije dostiglo statističku značajnost (AUC 0,886 vs 0,741,  $p=0,153$ ).

ROC (eng. *reciever operating curve*) analiza

Promatrajući samostalno, kardiogoniometrija je pokazala osjetljivost 75,0% i specifičnost 74,4% u predikciji koronarne bolesti u studijskoj populaciji. U tablici 3.14. prikazane su osjetljivosti i specifičnosti drugih varijabli zajedno s rezultatima ROC analize.

Pokušali smo razviti i sustav bodovanja na temelju Waldovih koeficijenata dobivenih multivarijatnom logističkom regresijom s uključenjem svih promatranih varijabli/parametara. Sustav bodovanja tj. „*score*“ izračunat je pomoću sljedeće regresijske jednadžbe:

$\text{dob} \times 0,078 + \text{hipo/diskinezija u ehokardiogramu} \times 1,968 + \text{patološki nalaz kardiogoniometrije} \times 1,311$

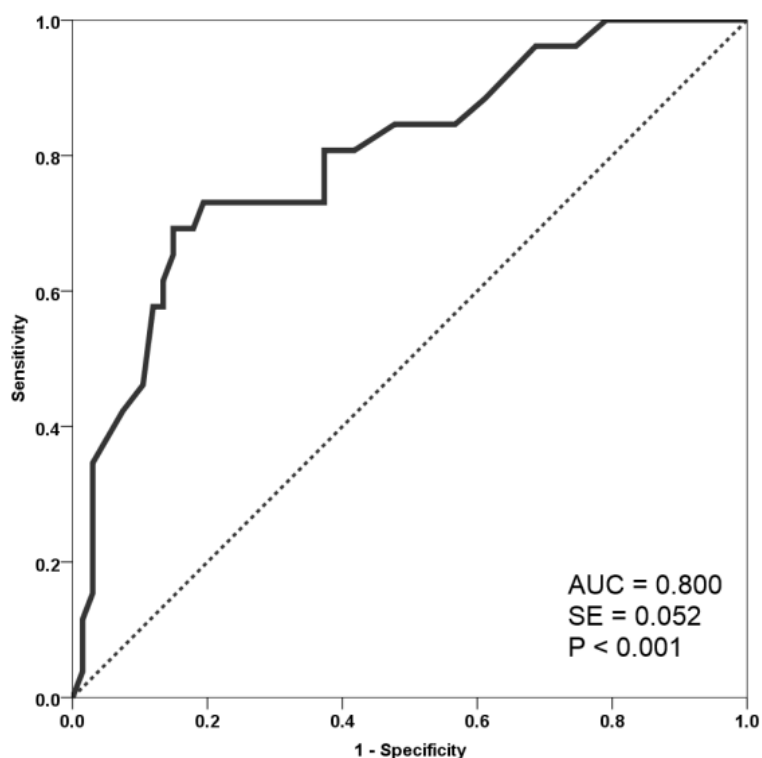
Tablica 3.14. Osjetljivosti i specifičnosti pojedinih parametara u predikciji prisutnosti koronarne bolesti

	AUC	Cutt-ff	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	P vrijednost
Dob	0,699	63	78,1 (60,0 – 90,7)	57,3 (45,9 – 68,2)	41,7	87,0	<0,001
Hipokinezija	0,574	1	19,2 (6,6 – 39,4)	95,5 (87,5 – 99,1)	62,5	75,2	0,074
Dijastolička disfunkcija I.	0,629	1	20,0 (5,7 – 43,7)	96,9 (89,3 – 99,6)	67,3	75,5	0,035
CGM	0,747	1	75,0 (56,6 – 88,5)	74,4 (63,6 – 83,4)	53,4	88,4	<0,001
Zbroj *	0,800	>3	65,0 (40,8 – 84,6)	87,7 (77,2 – 94,5)	61,9	89,1	<0,001

AUC – površina ispod krivulje, PPV – pozitivna prediktivna vrijednost, NPV – negativna prediktivna vrijednost, CGM – kardiogoniometrija

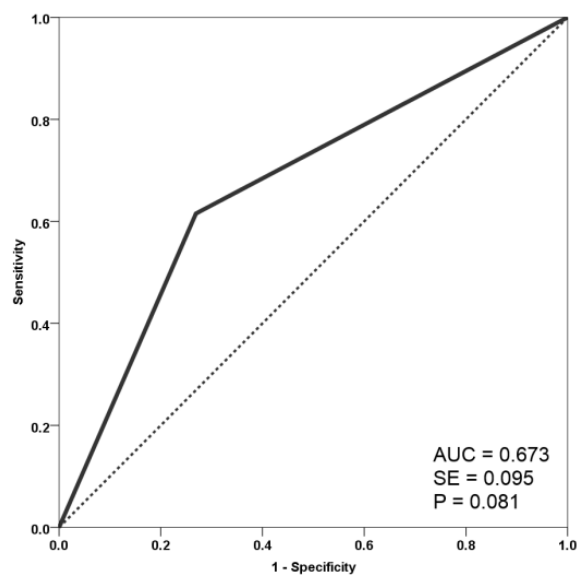
\*regresijska jednadžba:  $\text{dob} \times 0,078 + \text{hipokinezija} \times 1,968 + \text{CGM} \times 1,311$

Ovaj sustav bodovanja (eng. *score*) statistički značajno povećava površinu ispod krivulje s 0,747 na 0,800 u predikciji koronarne bolesti ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 3.11.).

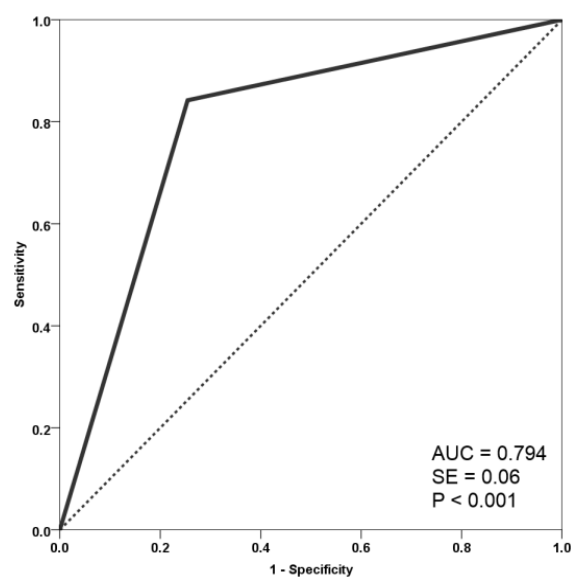


Grafikon 3.11. ROC krivulja koja pokazuje dijagnostičku preciznost nomograma sastavljenog od dobi, prisustva hipokinezije u ehokardiogramu i nalaza kardiogoniometrije

Naposlijetku vrijedi napomenuti da, iako je snimanje kardiogoniometrije vrlo jednostavno i rezultati visoko reproducibilni, usporedili smo rezultate i učinkovitost kardiogoniometrije u prvih 25 bolesnika s preostalih 89 bolesnika. Utvrdili smo da je tijekom ovog istraživanja postojala krivulja učenja snimanja kardiogoniometrije. Točnije, u prvih 25 bolesnika kardiogoniometrija je pokazala statistički značajno manju učinkovitost za predikciju koronarne bolesti u odnosu na preostale bolesnice uključene u istraživanje. U prvih 25 bolesnika kardiogoniometrija je pokazala osjetljivost 80% i specifičnost 47,4% te PPV= 27,54% i NPV= 90,45% uz AUC= 0,636, dok je u preostalih 89 bolesnika osjetljivost iznosila 70,8%, specifičnost 82,7%, PPV= 65,82%, a NPV= 85,75% uz AUC= 0,768 ( $p < 0,001$ ).



Grafikon 3.12. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u prvih 25 bolesnica



Grafikon 3.13. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u preostalih 89 bolesnica

## **RASPRAVA**

---

Prema zadnjim izvješćima Svjetske zdravstvene organizacije 2012., ali i prethodnih 10 godina, kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu odnosno jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih problema današnjice (13-15). Kardiovaskularne bolesti su u 2012. bile uzrok smrti 17,5 milijuna ljudi u svijetu, od čega 54% smrti u žena, s tim da je nešto manje od polovine tih smrti bilo uzrokovano koronarnom bolesti (15). Dodatno je zabrinjavajuće da se oko 40% smrtnih ishoda od kardiovaskularnih bolesti dogodi u dobi do 60 godina zbog čega je ova skupina bolesti i veliki socio-ekonomski problem (15, 330). U Hrvatskoj su kardiovaskularne bolesti također vodeći uzrok smrti s općom stopom smrtnosti 579,7, a u žena je među 10 vodećih uzroka smrti, na vrhu koronarna bolest s udjelom od 23% u ukupnom mortalitetu (14, 15). Iako ženski spol pruža zaštitu od kardiovaskularnih bolesti i dobno specifične stope incidencije su 3-6 puta veće u muškaraca te se razlike postepeno smanjuju u starijoj životnoj dobi (182, 188). No, prema velikom broju istraživanja, osobito onih u zadnjih 10 godina, utvrđeno je da žene s koronarnom bolesti imaju veći mortalitet i morbiditet u usporedbi s muškaracima (186, 187, 190). Dijelom se to može objasniti činjenicom da se koronarna bolest

u žena javlja u starijoj životnoj dobi u odnosu na muškarce, ali i time što žene primaju manje terapije i manje ekstenzivnu terapiju za koronarnu bolest i njezine rizične čimbenike nego muškarci, a najčešće zbog disimulacije simptomatologije, ali često i atipične kliničke slike te zbog toga što žene dulje odgađaju odlazak kod liječnika; sve navedeno ubraja se u Yentlov sindrom (169, 188, 234, 236, 238). Stabilna koronarna bolest u općoj populaciji ima prevalenciju 1-4%, što je 5-8 puta više od akutnog koronarnog sindroma, od čega su polovica žene (15). Inkluzijski kriterij u ovom istraživanju bila je dob 18-85 godina jer je u novije vrijeme primjećeno da žene razvijaju simptomatsku koronarnu bolest u sve mlađoj dobi (u žena do 40 godina starosti ona je češći uzrok smrti nego tumor dojke), ne isključivo 5 i više godina nakon menopauze, što je vjerojatno uvjetovano sve većom izloženosti rizičnim čimbenicima i zbog toga su uključene navedene dobne skupine (15, 182, 186, 188). Važno je napomenuti da rezultati velikih istraživanja koja su usmjerena na žensku populaciju (WISE, WOMEN, CASS), ukazuju da je dugoročna prognoza žena s akutnim koronarnim sindromom značajno nepovoljnija u usporedbi s muškarcima. No, isto tako je dugoročna prognoza ukupno i u usporedbi s muškarcima puno bolja ako se koronarna bolest utvrdi prije akutnog infarkta tj. u stabilnoj fazi (52, 173, 182, 230, 326). Navedeno dodatno naglašava značajnost ranog dijagnosticiranja i liječenja koronarne bolesti u stabilnoj fazi, osobito za žensku populaciju. Što se tiče dijagnostike koronarne bolesti, u žena je puno teže osloniti se na simptomatologiju koja je vrlo često atipična. Tako je prema CASS studiji 30% žena s tipičnim i čak 64% s atipičnim anginoznim simptomima imalo uredno koronarografiju, a prema WISE studiji je 65% žena s dokazanom koronarnom bolesti imalo samo atipične simptome (52, 173, 182). Tako da je računanje pretestne vjerojatnosti koronarne bolesti, što je prvi korak u dijagnostici stabilne koronarne bolesti, u žena slabije pouzdano. U današnje vrijeme je i dalje kod oba spola ergometrija najčešće korištena, najdostupnija i najjeftinija neinvazivna metoda (13, 18, 29). No, zbog više čimbenika osjetljivost ergometrije u ženskoj populaciji iznosi oko 60%, a specifičnost oko 70% (24, 27-29), a ti čimbenici su: male koronarne arterije, manja proširenost koronarne bolesti, česta mikrovaskularna bolest - sindrom X, zatim sklonost vaskularnom spazmu, ograničeni kapacitet fizičkog opterećenja (dijelom zbog starenja populacije, dijelom zbog reumatskih i nereumatskih bolesti koje zahvaćaju lokomotorni sustav, s visokom prevalencijom u žena), vrlo česti artefakti u EKG-u zbog anatomije općenito ali i osobito dojki, manji lijevi ventrikul i ukupna masa miokarda te naposljetku neprimjereno otpuštanje katekolamina i

hormonski utjecaj estrogena/progesterona na češće lažno pozitivne nalaze (29, 43, 52, 188, 315-317). Zbog nedostatne učinkovitosti ergometrije kao najdostupnije metode i činjenice da bolesnice trebaju izdržati barem umjereno fizičko opterećenje i uz to imati interpretabilni EKG, u zadnjih 30-ak i više godina razvijene su i razvijaju se nove neinvazivne dijagnostičke metode. 24h-holter-EKG ima nisku osjetljivost i specifičnost, kao i ehokardiografija u ovoj indikaciji (25, 26, 43, 60). Ipak, stres-ehokardiografija, zatim perfuzijska scintigrafija miokarda, SPECT i MR srca (uz fizičko ili farmakološki inducirano opterećenje) neinvazivne su metode za koje je u svim većim istraživanjima utvrđena veća učinkovitost od ergometrije: osjetljivost i specifičnost između 75 i 90%, uz napomenu da je MR srca najučinkovitija od navedenih (26, 27, 29, 99-101, 103). Nadalje, MSCT koronarografija, koja je isključivo anatomska metoda prikaza, točna je metoda za isključenje koronarne bolesti tj. s visokom negativnom prediktivnom vrijednosti, no često nedovoljno precizna ako je prisutna koronarna bolest te u bolesnika starijih od 65 godina i s višim stupnjem kalcifikacije arterija (93-95). No, sve navedene metode su dosta skupe i relativno teško dostupne, osobito u Hrvatskoj, te zahtijevaju multidisciplinarni pristup. Nadalje, veliki dio njih koristi fizičko ili farmakološki inducirano opterećenje, čime se povećava mogućnost komplikacija, a neke koriste i intravenska kontrastna sredstva koja mogu uzrokovati oštećenje bubrežne funkcije uz mogućnost alergijskih reakcija. Naravno, neke od njih, kao npr. scintigrafija miokarda i MSCT koronarografija, metode su tijekom kojih je bolesnica izložena ionizirajućem zračenju i to u području prsnog koša, što nije nevažno ako znamo da je tumor dojke i dalje najčešća maligna bolest u žena. U novije neinvazivne metode ubraja se kardiogoniometrija. Kardiogoniometrija je vektorska metoda kojom se analiziranjem depolarizacije i repolarizacije ispituje perfuzija miokarda, a temelji se na načelima konvencionalne vektorkardiografije. U dosadašnjim istraživanjima, u kojima je kao referentna metoda korištena koronarografija, ali i druge metode, osjetljivost kardiogoniometrije u dijagnostici koronarne bolesti u općoj populaciji iznosila je 70-80%, a specifičnost 80-85% (51, 254, 259, 268, 269, 272). Nadalje, treba biti oprezan s postavljanjem indikacije za koronarnografiju u žena. Osim što se radi o invazivnom zahvatu tijekom kojeg je bolesnica izložena ionizirajućem zračenju, utvrđeno je i da žene imaju veći stupanj vaskularnih komplikacija i krvarenja (1,5 do 4 puta više od muškaraca), kao i potrebe za nadoknadnom terapijom koncentratima eritrocita nakon koronarografije (247-251). Vrlo je važno napomenuti da je zastupljenost žena u većini kliničkih istraživanja o koronarnoj bolesti značajno manja u



odnosu na muškarace i otprilike se kreće između 10 i 20% pa je posljedično da su dijagnostički algoritmi u žena zapravo stvarani na zaključcima istraživanja koja su temeljena na muškoj populaciji (119, 173, 224, 241, 250, 253).

Upravo poučeni svim spoznajama iz dosad navedenih studija, osnovni cilj našeg rada bio je saznati je li kardiogoniometrija dovoljno učinkovita (osjetljiva i specifična) metoda za dijagnostiku koronarne bolesti u žena i može li biti uključena u dijagnostički algoritam za koronarnu bolest, a time i u svakodnevni klinički rad, te je izravno usporediti s ergometrijom i utvrditi je li učinkovitija u populaciji žena od ergometrije – danas najdostupnije i najkorištenije metode.

U istraživanje je bilo uključeno 114 žena s kliničkom slikom angine pectoris i patološkim ili suspektnim nalazom ergometrije te je njihova srednja dob bila 64 (58,0-71,0) godine što je dob u kojoj je incidencija koronarne bolesti najveća, i u skladu je s većim kliničkim istraživanjima (173, 182, 253, 331). Prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 4,2 dana ( $\pm$  2,3 dana) i to ne odstupa od slično planiranih istraživanja u kojima je prosjek bio 3-4 dana, iako je tendencija da se koronarografija obavlja u sklopu dnevnih bolnica tj. unutar jednog dana hospitalizacije (106, 182, 241, 253, 332). Nadalje, važno je napomenuti da nije bilo komplikacija vezano uz protokol istraživanja tj. vezano uz izvođenje kardiogoniometrije što je očekivano jer je riječ o neinvazivnoj metodi koja se izvodi u mirovanju, ali nije bilo niti ozbiljnih nuspojava koje su zahtijevale produljenje hospitalizacije uslijed provođenja koronarografije (51, 254, 259, 266, 268-271).

Koronarnu bolest smo definirali kao  $> 70\%$  stenozu jedne ili više koronarnih arterija, iako dio istraživanja uključujući i 19 istraživanja uključenih u meta-analizu Kwoka i suradnika najčešće uzima  $> 50\%$  stenozu kao značajnu koronarnu bolest. Smatrali samo da je klinički opravdano smatrati stenozu  $> 70\%$  značajnom, jer ispod toga ne postoji jasna indikacija za perkutanom intervencijom, a time je i značajnost upitna (28, 52, 173, 182, 189, 241). Koronarografijom je utvrđena koronarna bolest u 32 bolesnice odnosno 28,1%. U najvećoj studiji o koronarnoj bolesti u žena WISE – utvrđena je koronarna bolest u 50% njih koje su imale indikaciju za koronarografiju s obzirom na neinvazivnu obradu i rizik, dok se u drugim istraživanjima postotak kreće između 30-50% (52, 169, 173, 174, 182, 189, 250, 251, 272). Incidencija koronarne bolesti utvrđena u ovom istraživanju je manja, osobito ako se uzme u obzir da se radilo o unicentričnom istraživanju u tercijarnom bolničkom centru gdje bi se očekivalo da su

upućene bolesnice s jasnom patologijom i samim time puno većom incidencijom. No, u Hrvatskoj primarna medicinska zaštita ne funkcionira na razini zapadnoeuropskih država, kao ni izvanbolnička poliklinička kardiološka služba (koja gotovo i ne postoji), zbog čega su indikacijske ambulante intervencijske kardiologije pretrpane pa je i vrijeme za adekvatnu procjenu svake bolesnice izrazito skraćeno. Nadalje, razlog je i niska učinkovitost ergometrije u predikciji koronarne bolesti u žena općenito (52, 182, 306), razmjerno veliki broj suspektih nalaza ergometrije (35%) u sudionica ovog istraživanja te slabija dostupnost drugih neinvazivnih metoda u Hrvatskoj zbog manjka financijskih sredstava, ali i adekvatne organiziranosti. Razlog je i oslanjanje invazivnih kardiologa koji su postavljali indikaciju za koronarnografiju na procjenu pretestne vjerojatnosti koronarne bolesti tj. na kliničku sliku i rizične čimbenike (upravo zbog ranije navedenih razloga) jer čak 30% bolesnica uključenih u studiju zbog nekog razloga nije moglo izvršiti planirano fizičko opterećenje tijekom ergometrije otprilike kao u istraživanju Padala i suradnika (333) te činjenice da je 9 različitih invazivnih kardiologa postavljalo indikacije s vjerojatnim postojanjem tzv. „*interobserver*“ razlike u shvaćanju tegoba, koja doduše nije procjenjivana. Ipak, ako se uspoređi s istraživanjima Jaspersena i suradnika te WOMEN i WISE studijom, kao i prevalencijom i incidencijom koronarne bolesti u populaciji žena srednje i starije životne dobi koje su dominirale u našem istraživanju, postotak koronarne bolesti u studijskoj skupini nešto je manji od očekivanog, ali ne odstupa značajno (52, 326, 332). Utvrđena proširenost koronarne bolesti (jednožilna koronarna bolest u 62,5% bolesnica, višežilna u 37,5%) u skladu je s većinom istraživanjima gdje je jednožilna koronarna bolest dominantni nalaz u žena s udjelom 50-75% (52, 182, 326, 328, 334). Slično vrijedi i za zahvaćenost pojedinih koronarnih arterija, no ipak je studijska populacija imala nešto veću incidenciju zahvaćenosti desne koronarne arterije, ali opet bez značajnog odstupanja (ACD 31,2% vs 20-26%) (187, 326, 331, 332, 334). Valja napomenuti kako proširenost koronarne bolesti raste s dobi, a studijska populacija je imala prosječno 64 godine odnosno medijan od 60 godina, dok subanaliza proširenosti koronarne bolesti s obzirom na dob nije bila predmet istraživanja.

Ehokardiografija je napravljena u 93 bolesnice tijekom hospitalizacije. Prosječna ejeckijska frakcija lijevog ventrikula iznosila je 62%, nije bilo razlike između bolesnica s obzirom na prisutnost koronarne bolesti. Niti jedna sudionica nije imala sniženu sistoličku funkciju tj. kardiomiopatiju. Hipertrofija lijeve klijetke je u ranijim istraživanjima definirana kao rizik za

kardiovaskularne bolesti, velike kardiovaskularne događaje (eng. *MACE* – *major cardiovascular events*) te prediktor mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, bilo da je dijagnosticirana EKG kriterijima ili češće ehokardiografski (335-337). U studijskoj populaciji je ehokardiografski hipertrofija lijeve klijetke verificirana u 64% bolesnika bez i 84,6% s koronarnom bolesti. Iako je jasna veća incidencija u bolesnika s koronarnom bolesti, razlika nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,077$ ). No, s obzirom na vrijednost  $p$ , postojala je jasna tendencija koja bi vjerojatno dosegla značajnost da je u istraživanje bilo uključeno više ispitanika. Osim sistoličke funkcije i debljine stijenke lijevog ventrikula, ehokardiografski smo određivali i pažnju posvetili dijastoličkoj funkciji lijevog ventrikula. Naime, Šipić i suradnici utvrdili su da u bolesnika s koronarnom bolesti nakon što se postigne kompletna revaskularizacija dolazi do poboljšanja dijastoličke funkcije tj. smanjenja stupnja disfunkcije praćeno ehokardiografski (31). Također, Liu i suradnici utvrdili su da je stupanj dijastoličke disfunkcije u pozitivnoj korelaciji s visinom Syntax zbroja tj. težinom koronarne bolesti (30). U ovom istraživanju, ehokardiografski je dijastolička funkcija bila uredna u 30 bolesnika (32,2%), I. stupanj disfunkcije je utvrđen u 61,3% bolesnika, a II. stupanj u 6,5%. Ukupno gledajući, dijastolička disfunkcija nije bila povezana s prisutnošću koronarne bolesti (OR 2,34,  $p=0,213$ ), no promatrajući po stupnjevima, II. stupanj je imao pozitivnu korelaciju s prisutnošću koronarne bolesti ( $p=0,041$ ). Ipak, iako je rezultat statistički značajan, broj bolesnika s II. stupnjem dijastoličke disfunkcije bio je premali – ukupno 6 bolesnika, tako da se rezultat ne može smatrati klinički značajnim. Također, ukupno 8 bolesnika je ehokardiografski imalo hipokineziju jednog segmenta stijenke lijevog ventrikula (3 bez i 5 s koronarnom bolesti) te je statistički hipokinezija imala značajnu prediktivnu vrijednost za koronarnu bolest (OR 5,08,  $p=0,035$ ). To je patofiziološki logično i očekivano, i utvrđeno u većini ranijih istraživanja, uz napomenu da je hipokinezija jasniji prediktor u stres-ehokardiografiji u odnosu na običnu transtorakalnu ehokardiografiju, kao što je bio slučaj u ovom istraživanju (34, 338-340).

Ergometrija se koristi u dijagnostici koronarne bolesti dugi niz godina, još od 1940-ih, a danas je i dalje najčešće korištena metoda te prema međunardnim smjernicama prva metoda izbora u neinvazivnoj dijagnostici koronarne bolesti (18, 341). No, ergometriju nije moguće napraviti kod svih. Naime, u ovom istraživanju, ergometrija je napravljena prije hospitalizacije i to u 71,9% sudionika (82/114), a kod većine od preostalih 28% ili nije uopće napravljena zbog nemogućnosti hodanja i/ili izvršavanja fizičke aktivnosti ili je napravljena potpuno neadekvatna

ergometrija jer je opterećenje bilo kraće od 2 minute. Tek je manji broj bolesnica (< 5%) prema nadležnom kardiologu imao visoki PTV za koronarnu bolest te ergometrija nije bila indicirana. Navedeno je u skladu s rezultatima većine preglednih članaka (18, 60, 170, 188, 326). U ovom istraživanju ergometrija je postigla ukupnu učinkovitost u predikciji koronarne bolesti 45,1% (osjetljivost 68,1%, specifičnost 36,7%). Kada smo usporedili rezultate ergometrije između skupina bolesnica s obzirom na prisutnost koronarne bolesti, nije bilo statistički značajne razlike u učinkovitosti. Isto tako nije bilo statistički značajne razlike između skupina niti kada se nalaz ergometrije promatrao odvojeno klinički i elektrokardiografski, iako bi s obzirom na rezultate WISE i CASS studije očekivali puno bolju točnost elektrokardiografskog nalaza u odnosu na kliničku sliku jer je ona u žena vrlo često nespecifična bez obzira na prisutnost koronarne bolesti (52, 173). Osjetljivost ergometrije je iznosila 68,1%, specifičnost 36,7% te PPV 28,3% i NPV 75,8%. Osjetljivost ergometrije je usporediva s vrijednostima postignutim u ranijim istraživanjima (62-75%), usprkos činjenici da je incidencija koronarne bolesti u studijskoj populaciji iznosila 28%, a zbog čega je PPV jako nizak (27, 28, 52, 326). Barlovsky i suradnici utvrdili su nizak PPV ergometrije (do 45%) u žena u odnosu na muški spol kod kojih PPV ergometrije iznosi preko 70% (342). Naprotiv, u studijskoj populaciji utvrđen je razmjerno visok NPV od 76%, što je općenito glavna karakteristika ergometrije u žena i prema svim istraživanjima i meta-analizama kreće se 70-85% (25, 43, 342). No, specifičnost ergometrije utvrđena ovim istraživanjem značajno je manja u usporedbi s rezultatima meta-analize Kwoka i suradnika koji su na više od 3000 bolesnica utvrdili specifičnost 70%, a s time su sukladni i rezultati Američke agencije za istraživanje u zdravstvu čije je istraživanje obuhvatilo skoro 9000 ergometrija, od čega 3500 u žena, i utvrdilo specifičnost 62-68% ovisno o tome kako je definirana koronarna bolest (28, 43, 313). Razlog nižoj specifičnosti može se objasniti čestom atipičnom kliničkom slikom angine pectoris, nižim funkcionalnim kapacitetom kao i specifičnostima EKG-a u žena (npr. niža voltaža, inicijalna denivelacija i tzv. *digitalis-like* promjene uslijed djelovanja estrogena) (24, 28, 306, 319) te činjenicom da je u ovom istraživanju u većini slučajeva (> 80%) ergometriju učinio specijalizant/ica interne medicine/kardiologije s manjim iskustvom, što je moglo imati utjecaj na rezultate ergometrije. Kardiogoniometrija je izvedena u svih 114 sudionica istraživanja. Nije bilo komplikacija vezano uz izvođenje kardiogoniometrije što je i očekivano s obzirom na to da se radi o neinvazivnoj metodi koja se izvodi u mirovanju bolesnice. Ni u dosadašnjim kliničkim

istraživanjima koja su uključivala izvođenje kardiogoniometrije nije bilo komplikacija (254, 259, 268-271, 273). Možemo zaključiti da je kardiogoniometrija sigurna metoda, koja se može izvoditi u bolničkim, ali i u ambulantnim, izvanbolničkim uvjetima te je sigurnija od ergometrije kod koje su komplikacije rijetke, ali moguće (18, 302, 304). Kardiogoniometrija je pokazala učinkovitost od 74,6% u predikciji koronarne bolesti uz osjetljivost 75% i specifičnosti 74,4%. Kada ih usporedimo s dosadašnjim istraživanjima koja su ispitivala kardiogoniometriju, učinkovitost je u očekivanom rasponu. Naime, u istraživanjima tijekom kasnih 80-ih godina prošlog stoljeća, Vontobel i suradnici su u 120 bolesnika utvrdili da je osjetljivost kardiogoniometrije u dijagnostici koronarne bolesti čak 89%, a specifičnost 64%, dok je Meier utvrdio na 50ak bolesnika nešto manju osjetljivost (63%) i specifičnost (70%) (263, 265, 266). Nakon digitalizacije kardiogoniometrije uslijedilo je još nekoliko istraživanja: 2008. Schupbach i suradnici utvrdili su da je osjetljivost i specifičnost kardiogoniometrije 73% i 87%; 2012. Birkemeyer i suradnici su na 40 bolesnika s CMR-om kao referentnom metodom utvrdili da je učinkovitost kardiogoniometrije 83% uz osjetljivost 70% i specifičnost čak 95%; 2014. Weber je utvrdio osjetljivost 71% i specifičnost 70% što je vrlo slično rezultatima ovog istraživanja (51, 259, 269). 2015. Ghadrdoost i suradnici su na 350 bolesnika s koronarografijom kao referentnom metodom dokazali da je osjetljivost i specifičnost kardiogoniometrije 84% i 81% i to statistički značajno veća od EKG-a (270). Ukupno gledajući, u dosadašnjim istraživanjima, u kojima je kao referentna metoda korištena koronarografija, osjetljivost kardiogoniometrije za dijagnozu koronarne bolesti u općoj populaciji iznosila je 70-80%, a specifičnost 80-85%, dok je ovo prvo istraživanje u kojem je istraživana učinkovitost isključivo u populaciji žena (254, 259, 263, 266, 268, 270-273). Kardiogoniometrija je pokazala PPV od 53,3% te NPV od 88,4%, što je u skladu s jednim dijelom istraživanja, ali je ipak u nekima PPV veći u odnosu na NPV (51, 259, 263, 268-272). Varijabilnost prediktivnih vrijednosti od istraživanja do istraživanja je veća u odnosu na osjetljivost i specifičnost te dominantno ovisi o prevalenciji koronarne bolesti u studijskim populacijama. U ovom istraživanju je koronarna bolest utvrđena u 28% sudionika pa je samim time i NPV očekivano veći od PPV-a. Rezultati kardiogoniometrije su se statistički značajno razlikovali između skupina bolesnika s obzirom na prisutnost koronarne bolesti. Univarijantnom logističkom regresijom utvrđeno je da je patološki nalaz kardiogoniometrije povezan s gotovo 9 puta većim rizikom koronarne bolesti (OR 8,7; 95% interval pouzdanosti 3,4-22,3,  $p < 0,001$ ). U

dosadašnjim istraživanjima nije uopće utvrđivana povezanost kardiogoniometrije s proširenošću koronarne bolesti ili zahvaćenosti pojedinih koronarnih arterija. U ovom istraživanju nije dokazana značajna korelacija između rezultata kardiogoniometrije s proširenošću koronarne bolesti tj. s brojem stenoziranih koronarnih arterija u pojedine ispitanice. Ipak, u studijskoj populaciji zahvaćenost pojedinih koronarnih arterija utjecala je na rezultat kardiogoniometrije. Naime, bolesnice koje su imale značajnu stenozu desne koronarne arterije ili cirkumfleksne arterije imale su točnije nalaze kardiogoniometrije tj. u njih je kardiogoniometrija bila učinkovitija u odnosu na bolesnice sa zahvaćenošću prednje silazne koronarne arterije ( $p = 0,037$ ). Nadalje, ako je koronarna bolest zahvaćala i desnu i lijevu koronarnu arteriju, kardiogoniometrija je uvijek pravilno prepoznavala prisutnost koronarne bolesti ( $p = 0,037$ ). Iako je osnovna namjena kardiogoniometrije točno prepoznati koronarnu bolest, pokazala se i adekvatnom u predikciji zahvaćenosti pojedine koronarne arterije odnosno u lociranju ishemije segmenta stijenke lijevog ventrikula.

U usporedbi sa standardnim EKG-om, kardiogoniometrija je u svakom dosadašnjem istraživanju pokazala značajno bolju učinkovitost, bez obzira na to što je upotrijebljeno kao referentna metoda (51, 259, 263, 268, 269, 271, 272). Osim istraživanja Sanera i suradnika te Meiera koji su uspoređivali kardiogoniometriju i ergometriju i to 1980-ih godina, sva ostala istraživanja uspoređivala su kardiogoniometriju i EKG za koji je jasno utvrđena insuficijentnost u detekciji latentne ishemije miokarda (262, 263). Ovo istraživanje je usporedilo kardiogoniometriju i ergometriju, koristeći koronarnografiju kao referentnu metodu. Kada smo izravno usporedili kardiogoniometriju s ergometrijom, kardiogoniometrija je pokazala statistički značajno bolju učinkovitost u predikciji koronarne bolesti (74,6% vs 45,1%,  $p < 0,001$ ) uz značajno veću osjetljivost (75% vs 68.1%) i izrazito veću specifičnost (74,4% vs 36.7%). Time je potvrđena hipoteza istraživanja koja je glasila: *„Kardiogoniometrija je osjetljivija metoda od ergometrije u utvrđivanju stabilne koronarne bolesti u populaciji žena“*, a odbačena je nul-hipoteza. S obzirom na rezultate ranijih istraživanja s kojima su rezultati ovog istraživanja sukladni možemo reći da je kardiogoniometrija dovoljno učinkovita metoda u dijagnostici stabilne koronarne bolesti u žena. S obzirom na učinkovitost, činjenicu da se jednostavno izvodi i to u mirovanju i posljedično nema komplikacije, kardiogoniometrija bi se mogla uključiti u svakodnevni klinički rad, i bolnički i izvanbolnički, kao dio dijagnostičkog algoritma stabilne koronarne bolesti u populaciji žena.

Dodatno smo kombinirali nalaze kardiogoniometrije i ergometrije u svrhu bolje predikcije koronarne bolesti. Kada smo rezultatima suspektne ergometrije dodali rezultate kardiogoniometrije, tada je učinkovitost kardiogoniometrije znatno porasla s NPV-om od 100% i specifičnošću od 87,5% uz porast AUC-a na 0,886. Slične rezultate je utvrdio i Meier koji je na 48 bolesnika uspoređivao kardiogoniometriju, ergometriju i scintigrafiju miokarda talijem. Naime, on je utvrdio da se izrazito poboljšava negativna prediktivna vrijednost kada se nalazima scintigrafije i ergometrije pridoda uredan nalaz kardiogoniometrije (263). Također, u više istraživanja je utvrđeno da kada se nalaz ergometrije i SPECT-a promatra zajedno, tada je osjetljivost i specifičnost > 88%, no za razliku od SPECT-a kardiogoniometrija ne izlaže bolesnice radioaktivnom zračenju (28, 53-56, 182, 326). Nadalje, općenito je utvrđeno za gotovo sve neinvazivne dijagnostičke metode da kada se kombiniraju međusobno da se postiže veća učinkovitost u predikciji koronarne bolesti (23, 56, 96, 169, 188, 343). Na temelju naših rezultata kardiogoniometrija bi se mogla koristiti samostalno, ali i kao dopunska metoda pridodana ergometriji ili nekoj drugoj neinvazivnoj metodi trenutno preporučenoj u međunarodnim smjernicama za neinvazivnu dijagnostiku stabilne koronarne bolesti u žena (18, 74, 189, 190, 232, 302). Nadalje, i kardiogoniometrija i ergometrija su pokazale bolju osjetljivost u bolesnicima starije životne dobi, u kojih je i incidencija koronarne bolesti bila veća, što je u skladu s ranijim istraživanjima (28, 51, 268, 270).

Provedena logistička regresija svih varijabli koje su mogle imati utjecaj na prisutnost koronarne bolesti pokazala je da su značajni prediktori koronarne bolesti:

patološki nalaz kardiogoniometrije (OR 8,7,  $p=0,000$ ), viša životna dob (OR 1,1,  $p=0,002$ ), ehokardiografski dokazana hipokinezija (OR 5,08,  $p=0,035$ ) te ehokardiografski utvrđena dijastolička disfunkcija II. stupnja (OR 12,67,  $p=0,017$ ). No, iako je rezultat povezanosti dijastoličke disfunkcije i koronarne bolesti statistički značajan, broj bolesnika s disfunkcijom II. stupnja je premali da bi se rezultat smatrao klinički značajnim. No, što se tiče hipokinezije stijenke lijevog ventrikula, ona je već dugo poznata kao vrlo snažan prediktor koronarne bolesti općenito, samim time i u žena, što je i patofiziološki logično (34, 338-340), osim u slučajevima diskinezije interventrikularnog septuma u sklopu bloka lijeve grane koji nije nužno (osobito često u žena) povezan s koronarnom bolesti (38, 344, 345). Također je vrlo očekivana i u više istraživanja dokazana pozitivna korelacija dobi i koronarne bolesti, što je također potvrđeno i u ovom istraživanju (OR 1,10,  $p=0,002$ ), te je već razjašnjena većina uzročno-posljedičnih veza

(52, 169, 188, 190, 326). No, logističkom regresijom utvrđena je i značajna korelacija kardiogoniometrije i dobi, neovisno o prisutnosti koronarne bolesti (OR 1,101,  $p=0,002$ ). Odnosno kardiogoniometrija je bila točnija u bolesnica mlađih od 67 godina s učinkovitosti 79,7% i vrlo niskim brojem lažno pozitivnih nalaza - 14,8%, što je važan dodatak ionako visokoj učinkovitosti kardiogoniometrije, a važno je za znati u kliničkoj praksi primjene kardiogoniometrije.

Patološki nalaz kardiogoniometrije u studijskoj populaciji bio je najjači prediktor koronarne bolesti, bez obzira na dob bolesnice te bolji i od hipokinezije koja je inače vrlo jasan prediktor koronarne bolesti kada se utvrdi u ehokardiogramu. Naime, u multivarijantnom modelu logističke regresije u koji je uvrštena dob, hipokinezija stijenki lijevog ventrikula i nalaz kardiogoniometrije, utvrđena je nezavisna povezanost navedenih parametara s prisutnosti koronarne bolesti. Međutim, povezanost nalaza kardiogoniometrije i prisutnosti koronarne bolesti ostala je značajna i nakon prilagodbe za dob i hipokineziju stijenke (OR 3,7,  $p=0,021$ ). Ipak, hijerarhijskom logističkom regresijom potvrdili smo da samostalno dob i hipokinezija ne poboljšavaju prognostičku snagu kardiogoniometrije, no kombinacija dobi i hipokinezije povećava (promjena  $X^2$  8,1;  $p=0,018$ ). Može se reći da je koronarna bolest vrlo izgledna u bolesnice koja je starija od 67 godina, utvrđena joj je hipokinezija u ehokardiogramu i ima patološki nalaz kardiogoniometrije. Također vrijedi i obrnuto tj. vrlo su mali izgledi postojanja koronarne bolesti u bolesnice mlađe od 67 godina koje imaju suspektan nalaz ergometrije i uredan nalaz kardiogoniometrije (specifičnost > 87%, NPV 100%).

S obzirom na rezultate postavlja se pitanje kako kardiogoniometrija kao neinvazivna metoda koja se izvodi u mirovanju može uopće biti učinkovita u utvrđivanju latentne ishemije miokarda i kako je bolja u dijagnostici stabilne koronarne bolesti u odnosu na ergometriju koja koristi fizički napor. Kardiogoniometrija je zapravo pojednostavljena vektorkardiografija, a vektorkardiografija je do kraja 1980-ih godina bila često korištena u kliničkoj praksi i pokazivala zadovoljavajuću učinkovitost, no napuštena je zbog tehnički zahtjevnog postupka snimanja. Kardiogoniometrija valorizira depolarizaciju i repolarizaciju miokarda s naglaskom na kut između maksimalnog QRS i T vektora, kao i prostorno usmjerenje tih vektora koji su vrlo konstantni u zdravih osoba (254, 263, 272). Varijacije kuta, kao i prostorne i vremenske varijacije samih vektora proizlaze prvenstveno iz poremećene repolarizacije kardiomiocita, a zbog latentne ili manifestne srčane patologije, kao na primjer kod koronarne bolesti (254, 259,



262, 268, 270, 272). Stoga kardiogoniometrija zapravo detektira patologiju ponajprije repolarizacije, ali i depolarizacije, i to na subkliničkoj razini za što nije potrebno fizičko opterećenje kojim se miokard uvodi u funkcionalnu ishemiju. Ranije su utvrđeni i dobro su poznati primjeri slični opisanom mehanizmu (30, 31, 346-353):

- memorija T-vala (eng. *T wave memory*) - nakon tahiaritmija ili kontinuirane elektrostimulacije srca vrlo često se bilježe negativni T valovi u elektrokardiogramu, osobito u prekordijalnim odvodima
- prolazne ili trajne hipo/diskinezije stijenke utvrđene ehokardiografski u akutnoj ili kroničnoj ishemiji miokarda odnosno tzv. hibernacija miokarda
- poboljšanje stupnja dijastoličke disfunkcije u ehokardiogramu nakon potpune reperfuzije miokarda.

U ovom istraživanju su hipokinezija kao i dijastolička disfunkcija II. stupnja također bili povezani s prisutnošću koronarne bolesti u ispitanica, što je u skladu s navedenim da postoje mehanizmi utvrđivanja latentne ishemije u mirovanju. Uzimajući to u obzir, kao i rezultate kardiogoniometrije, moguće je da postoje i da možemo otkriti još električnih i elektrofizioloških mehanizama prisutnih u mirovanju ispitanice, a koji mogu upućivati na prisutnost stabilne koronarne bolesti te otkloniti vjerovanje da se elektrokardiografske/elektrofiziološke metode trebaju kombinirati s fizičkim opterećenjem da bi se otkrila latentna, kronična ishemija miokarda. Protivno tom mišljenju govori i činjenica da je učinkovitost ergometrije, iako koristi fizičko opterećenje, u dijagnostici stabilne koronarne bolesti u žena niska s osjetljivošću 50-65% zbog niza čimbenika (anatomija, utjecaj estrogena, smanjen funkcionalni kapacitet, itd.) (28, 43, 173, 303, 306, 315, 317). Usprkos toj poznatoj činjenici, ergometrija je i danas najčešće korištena neinvazivna metoda dijagnostike stabilne koronarne bolesti općenito pa i u žena, najdostupnija metoda i prema najnovijim međunarodnim smjernicama preporučena kao prva metoda izbora (18).

U novije vrijeme u kliničkoj praksi sve se više razvijaju i koriste različiti sustavi bodovanja (48, 354-356). Mi smo pokušali razviti sustav bodovanja na temelju Waldovih koeficijenata dobivenih multivarijatnom logističkom regresijom s uključenjem svih promatranih varijabli. Dobili smo sustav bodovanja koji je izračunat pomoću regresijske jednadžbe:  $\text{dob} \times 0,078 + \text{hipo/diskinezija u ehokardiogramu} \times 1,968 + \text{patološki nalaz kardiogoniometrije} \times 1,311$ . Navedeni sustav bodovanja je kod zbroja  $> 3$  imao visoku specifičnost 87,7% i NPV 89,1%, uz

veći AUC (0,800) u odnosu na kardiogoniometriju samostalno. Klinička upotreba ovog sustava bodovanja nije vjerojatna jer nije pridonio znatno boljoj predikciji koronarne bolesti u odnosu na samostalan nalaz kardiogoniometrije, no ipak uključuje dodatne dvije karakteristike bolesnice koje su značajne te ipak neznatno pridonosi predikciji koronarne bolesti.

Rukovanje kardiogoniometrom i snimanje kardiogoniometrije vrlo je jednostavno i lako se educirati. Naime, potreban je dvosatni internetski tečaj te probatorno snimanje na nekolicini dobrovoljaca, a rezultati su visoko reproducibilni. Ipak, s obzirom na to da se radi o novoj odnosno novijoj metodi, usporedili smo rezultate prvih 25 bolesnica uključenih u istraživanje s rezultatima preostalih. Utvrdili smo da ipak postoji krivulja učenja snimanja, odnosno u prvih 25 bolesnica kardiogoniometrija je pokazala osjetljivost 80% i specifičnost 47,4%, što je statistički značajno manje u odnosu na nalaze u preostalih bolesnica: osjetljivost 70,8% i specifičnost 82,7%. U ranijim istraživanjima o kardiogoniometriji, slična analiza nije provedena. Navedeno se može objasniti činjenicom da se ipak radi o novoj metodi, visoko osjetljivom mehanizmu koji detektira varijacije srčanih potencijala pa su mogućnosti diskrepance relativno velike, što se osobito odnosi na mjesta postavljanja elektroda na što se treba jako paziti.

Naposlijetku, vrlo je važno napomenuti da kardiogoniometrija ne uključuje izlaganje ispitanica radioaktivnom zračenju kao što je to slučaj s nekim drugim neinvazivnim metodama, što je vrlo važno za žene jer je fokus X zraka prsni koš, a karcinom dojke je i dalje najčešća maligna bolest u ženskoj populaciji s visokim mortalitetom. Nadalje, kardiogoniometrija ne uključuje ni upotrebu kontrasta, što isključuje mogućnost alergijske reakcije kao i negativni utjecaj na bubrežnu funkciju te se izvodi u mirovanju, što isključuje mogućnost komplikacija povezanih s izlaganjem fizičkom opterećenju. Snimanje je vrlo jednostavno i brzo (samo 5 elektroda i 12 sekundi trajanja) zbog čega je pogodna za korištenje i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

### Ograničenja istraživanja

Rezultate ovog istraživanja treba tumačiti u svjetlu određenih ograničenja. Ovdje se radilo o unicentričnom istraživanju koje je uvijek manje vrijedno u odnosu na multi centrična istraživanja. No, istraživanje je provedeno u KBC Sestre milosrdnice kojem gravitira područje Zagreba i okolice s gotovo pola milijuna stanovnika, od čega su polovica žene. Također, s obzirom na to da se radi o tercijarnoj ustanovi područje koje gravitira ovom KBC-u je u svakodnevnicu vjerojatno i veće. Nadalje, broj bolesnika uključenih u istraživanje može se činiti malim. Ipak brojka od 114 bolesnika je gotovo dvostruko veća (točnije za 80% veća) od broja bolesnika potrebnog za adekvatno zaključivanje dobivenog testom snage ( $n=63$ ). Incidencija koronarne bolesti iznosila je 28,1% što je manje, ali ne odstupa značajno u odnosu na ranija, veća klinička istraživanja i moglo je utjecati na rezultate učinkovitosti kardiogoniometrije. Ipak, osjetljivost (koja je manja kada je prevalencija bolesti manja) kardiogoniometrije iznosila je 75%, značajno više od ergometrije.

Zaključno se može reći da je kardiogoniometrija neinvazivna metoda, jednostavna za upotrebu i provođenje ne zahtjeva puno vremena, te nema komplikacija. Pokazala je visoku učinkovitost u predikciji koronarne bolesti u žena te da je superiornija od ergometrije u tom pogledu. Posljedično, kardiogoniometrija bi mogla postati dio dijagnostičkog algoritma stabilne koronarne bolesti u žena. Nadalje, zbog jednostavnosti upotrebe i izostanka mogućnosti komplikacija, kardiogoniometrija se može izvoditi u izvanbolničkim uvjetima ina razini primarne zdravstvene zaštite, a osobito u bolesnika koje ne mogu izvršiti fizičko opterećenje koje zahtjevaju druge dijagnostičke metode.

## ZAKLJUČCI

---

1. Patološki nalaz kardiogoniometrije povezan sa skoro 9 puta većim rizikom koronarne bolesti – OR 8,7, 95% interval pouzdanosti 3,4-22,3,  $p < 0,001$ .
2. U izvođenju kardiogoniometrije nisu zabilježene komplikacije.
3. Kardiogoniometrija je učinkovita metoda u dijagnostici koronarne bolesti u žena - osjetljivost 75%, specifičnost 74,4%, ukupna učinkovitost 74,6%.
4. Kardiogoniometrija je statistički značajno učinkovitija u predikciji koronarne bolesti u usporedbi s ergometrijom (74,6% vs 45,1%,  $p < 0,001$ ).
5. Potvrđena je hipoteza istraživanja: „Kardiogoniometrija je osjetljivija (i jednako sigurna) metoda od ergometrije u utvrđivanju stabilne koronarne bolesti u populaciji žena“, a odbačena je nul-hipoteza.

6. S obzirom na učinkovitost, činjenicu da se izvodi u mirovanju i posljedično nema komplikacije te je izvođenje vremenski i tehnički nezahtjevno, kardiogoniometrija bi se mogla uključiti u svakodnevni klinički rad, i bolnički i izvanbolnički, kao dio dijagnostičkog algoritma stabilne koronarne bolesti u populaciji žena.
7. Kombiniranjem nalaza kardiogoniometrije i ergometrije postigli smo vrlo dobre rezultate u predikciji koronarne bolesti - rezultatima suspektne ergometrije dodali smo rezultate kardiogoniometrije pri čemu je učinkovitost kardiogoniometrije značajno porasla uz NPV 100% i specifičnost 87,5%.
8. Logistička regresija potvrdila je pozitivnu korelaciju dobi i koronarne bolesti (OR 1,10,  $p=0,002$ ) tj. što je osoba starija to je veći rizik koronarne bolesti.
9. Logistička regresija potvrdila je pozitivnu korelaciju ehokardiografski utvrđene hipokinezije stijenke lijevog ventrikula i koronarne bolesti (OR 5,08,  $p=0,035$ ).
10. U multivarijantnom modelu logističke regresije u koji je uvrštena dob, hipokinezija stijenki i nalaz kardiogoniometrije, utvrđena je nezavisna povezanost navedenih parametara s prisutnosti koronarne bolesti.
11. U multivarijantnom modelu logističke regresije pozitivna korelacija patološkog nalaza kardiogoniometrije i koronarne bolesti ostala je značajna i nakon prilagodbe za dob i hipokineziju stijenke (OR 3,7,  $p=0,021$ ).
12. Logističkom regresijom je utvrđena i značajna korelacija rezultata kardiogoniometrije i dobi, neovisno o prisutnosti koronarne bolesti (OR 1,101,  $p=0,002$ ), odnosno kardiogoniometrija je bila točnija u bolesnika mlađih od 67 godina s učinkovitosti 79,7%.

## **LITERATURA**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
2. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, sur. Patofiziologija. 6 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12th ed. Kukolja Taradi S, Andreis I, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Clarendon. E. The Life of Edward, Earl of Clarendon. London: Oxford at the Clarendon Press; 1827
5. Ventura HO. Giovanni Battista Morgagni and the foundation of modern medicine. Clin Cardiol. 2000; 23(10):792-4.

6. Hodder E. Sir George Burns: his time and friends: Hodder and Stoughton; 1890
7. Fye WB. T. Lauder Brunton and Amyl Nitrite: A Victorian Vasodilator 1986.
8. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark Clinical Medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
9. Griffin BP, Topol EJ. Manual of cardiovascular medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
10. Vrhovac B, sur. Interna medicina. 3 ed. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.
11. Griffin B, Topol P, Nair D, Ashley K, editors. Manual of cardiovascular medicine. 3rd ed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
12. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. Glob Heart. 2013; 8(1):11-23.
13. Kralj V, Čorić T, Tomić B, Hrabak-Ćerjavić V. Sources of information for indicators of mortality and morbidity of cardiovascular diseases. Cardiol Croat 2011; 6:1-9.
14. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. HZJZ. Zagreb: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. 2013.
15. The 10 leading causes of death by broad income group. World Health Organization Fact sheet N°310. Geneva: WHO. 2012; Updated 2014.
16. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation. 1976; 54(3):522-3.
17. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. Can J Cardiol. 2002; 18(4):371-9.
18. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation. 2002; 106(14):1883-92.
19. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1979; 300(24):1350-8.

20. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J*. 2008; 29(6):707-17.
21. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297(6):611-9.
22. Margetić E, Baričević Ž. Coronary artery disease in Croatia – Current Status and Future Challenges. *Cardiol Croat* 2016; 11:176-86.
23. Dorr R, Sternitzky R. [Non-invasive diagnostics of chronic stable coronary artery disease: evidence-based and non-evidence-based diagnostic algorithms]. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2011; 6:17-24.
24. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005; 111(5):682-96.
25. Canpolat U, Ozer N. Noninvasive cardiac imaging for the diagnosis of coronary artery disease in women. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014; 14(8):741-6.
26. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24):e44-e164.
27. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011; 124(11):1239-49.



28. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1999; 83(5):660-6.
29. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14(2):174-86.
30. Liu S, Moussa M, Wassef AW, Hiebert BM, Hussain F, Jassal DS. The Utility of Systolic and Diastolic Echocardiographic Parameters for Predicting Coronary Artery Disease Burden as Defined by the SYNTAX Score. *Echocardiography.* 2016; 33(1):14-22.
31. Sipic T, Stambuk K, Trbovic A, Kapov-Svilicic K, Szavits-Nossan J, Bernat R. Echocardiographic assessment of revascularization completeness impact on diastolic dysfunction in ischemic heart disease. *Coll Antropol.* 2013; 37(4):1299-305.
32. Lee M, Chang SA, Cho EJ, Park SJ, Choi JO, Lee SC, et al. Role of strain values using automated function imaging on transthoracic echocardiography for the assessment of acute chest pain in emergency department. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015; 31(3):547-56.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16(10):1091-110.
34. Lutfi MF. Diagnostic accuracy of resting left ventricular akinesia/hypokinesia in predicting abnormal coronary angiography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16:137.
35. Sechtem U, Greulich S, Ong P. [Recommendations of the ESC guidelines regarding cardiovascular imaging]. *Herz.* 2016; 41(5):362-70.
36. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med.* 2006; 11(3):201-11.

37. Laurienzo JM, Cannon RO, 3rd, Quyyumi AA, Dilsizian V, Panza JA. Improved specificity of transesophageal dobutamine stress echocardiography compared to standard tests for evaluation of coronary artery disease in women presenting with chest pain. *Am J Cardiol.* 1997; 80(11):1402-7.
38. Yanik A, Yetkin E, Senen K, Atak R, Ileri M, Kural T, et al. Value of dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch blockage. *Coron Artery Dis.* 2000; 11(7):545-8.
39. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J.* 2005; 26(5):447-56.
40. Picano E, Ciampi Q, Citro R, D'Andrea A, Scali MC, Cortigiani L, et al. Stress echo 2020: the international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound.* 2017; 15(1):3.
41. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(4):625-31.
42. Rumbinaite E, Zaliaduonyte-Peksiene D, Viezelis M, Ceponiene I, Lapinskas T, Zvirblyte R, et al. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina (Kaunas).* 2016; 52(6):331-9.
43. Noninvasive Technologies for Diagnosing Coronary Artery Disease in Women: Comparative Effectiveness. 2007.
44. Williams MJ, Marwick TH, O'Gorman D, Foale RA. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1994; 74(5):435-8.
45. Udelson JE, Bonow RO, Dilsizian V. The historical and conceptual evolution of radionuclide assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11(3):318-34.

46. Udelson J, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology In: Mann D, Zipes D, Libby P, et al, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders. 2014.
47. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(12):1929-40.
48. Ejlersen JA, Poulsen SH, Mortensen J, May O. A comparison of the diagnostic value of 2D strain stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, and Duke treadmill score in patients suspected of coronary artery disease. *Echocardiography*. 2016; 33(10):1523-31.
49. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988; 108(2):170-5.
50. Sakuma H, Suzawa N, Ichikawa Y, Makino K, Hirano T, Kitagawa K, et al. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(1):95-102.
51. Weber S, Birkemeyer R, Schultes D, Grewenig W, Huebner T. Comparison of cardiogoniometry and ECG at rest versus myocardial perfusion scintigraphy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014; 19(5):462-70.
52. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(3 Suppl):S21-9.
53. Mieres JH, Makaryus AN, Cacciabauda JM, Donaldson D, Green SJ, Heller GV, et al. Value of electrocardiographically gated single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion scintigraphy in a cohort of symptomatic postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2007; 99(8):1096-9.

54. Bokhari S, Shahzad A, Bergmann SR. Superiority of exercise myocardial perfusion imaging compared with the exercise ECG in the diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008; 19(6):399-404.
55. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006; 114(16):1761-91.
56. Suratkal V, Shirke M, Lele RD. Treadmill ECG test combined with myocardial perfusion imaging for evaluation of coronary artery disease: analysis of 340 cases. *J Assoc Physicians India.* 2003; 51:561-4.
57. Grady D, Chaput L, Kristof M. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003; 80:1-4.
58. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(2):227-37.
59. Iskandar A, Limone B, Parker MW, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Gender differences in the diagnostic accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging: a bivariate meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20(1):53-63.
60. Phillips LM, Mieres JH. Noninvasive assessment of coronary artery disease in women: What's next? *Curr Cardiol Rep.* 2010; 12(2):147-54.
61. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(18):1828-37.
62. Hendel RC, Cerqueira M, Douglas PS, Caruth KC, Allen JM, Jensen NC, et al. A multicenter assessment of the use of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging with appropriateness criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(2):156-62.

63. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(2):200-8.
64. Beller GA. Underestimation of coronary artery disease with SPECT perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2008; 15(2):151-3.
65. Nesterov SV, Han C, Maki M, Kajander S, Naum AG, Helenius H, et al. Myocardial perfusion quantitation with 15O-labelled water PET: high reproducibility of the new cardiac analysis software (Carimas). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36(10):1594-602.
66. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2006; 13(1):24-33.
67. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation.* 2007; 115(11):1464-80.
68. Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation.* 2008; 117(21):2793-801.
69. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should PET replace SPECT for evaluating CAD? The end of the beginning. *J Nucl Cardiol.* 2006; 13(1):2-7.
70. Heller GV, Calnon D, Dorbala S. Recent advances in cardiac PET and PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2009; 16(6):962-9.
71. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(6):623-40.
72. Pfeiffer MP, Biederman RW. Cardiac MRI: A General Overview with Emphasis on Current Use and Indications. *Med Clin North Am.* 2015; 99(4):849-61.
73. Silber S, Richartz BM. [Evidence-based application of cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography for primary diagnosis of stable coronary artery disease with

special attention to disease management programs and the German National Medical Care Guidelines]. Herz. 2007; 32(2):139-58.

74. Ronan G, Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Nucl Cardiol. 2014; 21(1):192-220.

75. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. J Nucl Med. 2006; 47(1):74-82.

76. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. Lancet. 2001; 357(9249):21-8.

77. Ichikawa Y, Sakuma H, Suzawa N, Kitagawa K, Makino K, Hirano T, et al. Late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in acute and chronic myocardial infarction. Improved prediction of regional myocardial contraction in the chronic state by measuring thickness of nonenhanced myocardium. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(6):901-9.

78. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. N Engl J Med. 2001; 345(26):1863-9.

79. Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG, Wilke N, Neubauer S, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. J Cardiovasc Magn Reson. 2001; 3(3):267-81.

80. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. 2001; 103(18):2230-5.
81. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, DeMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011; 32(3):272-83.
82. Kitagawa K, Sakuma H, Hirano T, Okamoto S, Makino K, Takeda K. Acute myocardial infarction: myocardial viability assessment in patients early thereafter comparison of contrast-enhanced MR imaging with resting (201)Tl SPECT. Single photon emission computed tomography. *Radiology*. 2003; 226(1):138-44.
83. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 2002; 346(25):1948-53.
84. Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, Dall'Armellina E, Ntim W, Hamilton CA, et al. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(3):299-307.
85. Gebker R, Jahnke C, Hucko T, Manka R, Mirelis JG, Hamdan A, et al. Dobutamine stress magnetic resonance imaging for the detection of coronary artery disease in women. *Heart*. 2010; 96(8):616-20.
86. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, Rota C, Guglielmo M, Mushtaq S, et al. The STRATEGY Study (Stress Cardiac Magnetic Resonance Versus Computed Tomography Coronary Angiography for the Management of Symptomatic Revascularized Patients): Resources and Outcomes Impact. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(10):pii:e005171.
87. Sato A, Hiroe M, Tamura M, Ohigashi H, Nozato T, Hikita H, et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2008; 49(4):564-72.
88. Dweck MR, Williams MC, Moss AJ, Newby DE, Fayad ZA. Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance in Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(20):2201-16.

89. Vavas E, Hong SN, Rosen SE, Mieres JH. Noninvasive diagnostic techniques for coronary disease in women. *Clin Cardiol*. 2012; 35(3):149-55.
90. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(15):1469-75.
91. Meijboom WB, Weustink AC, Pugliese F, van Mieghem CA, Mollet NR, van Pelt N, et al. Comparison of diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in women versus men with angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2007; 100(10):1532-7.
92. Genders TS, Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology*. 2009; 253(3):734-44.
93. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(9):1896-910.
94. Janne d'Othee B, Siebert U, Cury R, Jadvar H, Dunn EJ, Hoffmann U. A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol*. 2008; 65(3):449-61.
95. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 2010; 152(3):167-77.
96. Cademartiri F, La Grutta L, Palumbo A, Maffei E, Martini C, Seitun S, et al. Computed tomography coronary angiography vs. stress ECG in patients with stable angina. *Radiol Med*. 2009; 114(4):513-23.
97. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004; 13(3):273-83.
98. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by



computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(3):378-402.

99. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9(1):133-4.

100. Imran MB, Palinkas A, Picano E. Head-to-head comparison of dipyridamole echocardiography and stress perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. Comparison between stress echo and scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2003; 19(1):23-8.

101. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(14):1343-53.

102. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2008; 15(4):444-51.

103. Underwood SR, Shaw LJ, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint J, et al. Myocardial perfusion scintigraphy and cost effectiveness of diagnosis and management of coronary heart disease. *Heart.* 2004; 90 Suppl 5:v34-6.

104. Kern M. Catheterization and angiography. In: Goldman L, Schafer A, editors. *Goldman's Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders. 2016.

105. Popma J, Kinlay S, Bhatt D. Coronary arteriography and intracoronary imaging. In: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 10th ed. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders. 2015.

106. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization

of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014; 35(37):2541-619.

107. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38):2949-3003.

108. Babic Z, Pintaric H, Starcevic B, Bulum J, Tomulic V, Giunio L, et al. Seven-Year Trends in the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network. *Acta Clin Croat.* 2015; 54(3):351-8.

109. Nikolic Heitzler V, Babic Z, Milicic D, Bergovec M, Raguz M, Mirat J, et al. Results of the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 105(9):1261-7.

110. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J.* 1995; 129(1):146-72.

111. Angioplasty.org. [www.ptca.org/archive/bios/gruentzig](http://www.ptca.org/archive/bios/gruentzig). [cited 2017 15.02.].

112. Safley DM, Amin AP, House JA, Baklanov D, Mills R, Giersiefen H, et al. Comparison of costs between transradial and transfemoral percutaneous coronary intervention: a cohort analysis from the Premier research database. *Am Heart J.* 2013; 165(3):303-9 e2.

113. Greenberg G, Bental T, Lev EI, Assali A, Vaknin-Assa H, Kornowski R. A Comparative Matched Analysis of Clinical Outcomes between Transradial versus Transfemoral Percutaneous Coronary Intervention. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(6):360-4.

114. Valgimigli M, Campo G, Penzo C, Tebaldi M, Biscaglia S, Ferrari R. Transradial coronary catheterization and intervention across the whole spectrum of Allen test results. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(18):1833-41.

115. Kastrati M, Langenbrink L, Piatkowski M, Michaelsen J, Reimann D, Hoffmann R. Reducing Radiation Dose in Coronary Angiography and Angioplasty Using Image Noise Reduction Technology. *Am J Cardiol.* 2016; 118(3):353-6.

116. McDaniel MC, Eshtehardi P, Sawaya FJ, Douglas JS, Jr., Samady H. Contemporary clinical applications of coronary intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4(11):1155-67.
117. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation.* 1976; 53(4):627-32.
118. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995; 92(8):2333-42.
119. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008; 371(9628):1915-20.
120. Picard F, Pighi M, Ly HQ. Fractional flow reserve and resting indices for coronary physiologic assessment: Practical guide, tips, and tricks. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Feb 04.
121. Matsuo H, Kawase Y. FFR and iFR guided percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2016; 31(3):183-95.
122. Steinvil A, Zhang YJ, Lee SY, Pang S, Waksman R, Chen SL, et al. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation: An updated meta-analysis of randomized control trials and observational studies. *Int J Cardiol.* 2016; 216:133-9.
123. Pathan F, Negishi K. Prediction of cardiovascular outcomes by imaging coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016; 6(4):322-39.
124. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J.* 2007; 153(4):606-11.
125. Applegate RJ, Sacrinty M, Kutcher MA, Gandhi SK, Baki TT, Santos RM, et al. Vascular complications with newer generations of angioseal vascular closure devices. *J Interv Cardiol.* 2006; 19(1):67-74.

126. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci.* 2012; 4(1):65-93.
127. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J.* 2005; 26(15):1494-8.
128. Chen J, Gao L, Yao M. Ventricular arrhythmia onset during diagnostic coronary angiography with a 5F or 4F universal catheter. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(10):1092-5.
129. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA, et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation.* 2002; 106(1):86-91.
130. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, Bonnet Y, Tebeica M, Waksman R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2000; 86(6):680-2, A8.
131. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol.* 2004; 93(1):18-23.
132. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol.* 2004; 62(1):1-7.
133. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004; 93(12):1515-9.
134. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007; 115(10):1211-7.
135. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157(6):1153-61.

136. Ramsdale DR, Aziz S, Newall N, Palmer N, Jackson M. Bacteremia following complex percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2004; 16(11):632-4.
137. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, Lennon RJ, Mathew V, Singh M, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008; 1(2):202-9.
138. Kelm M, Perings SM, Jax T, Lauer T, Schoebel FC, Heintzen MP, et al. Incidence and clinical outcome of iatrogenic femoral arteriovenous fistulas: implications for risk stratification and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(2):291-7.
139. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29):2315-81.
140. Jelakovic B, Kaic-Rak A, Milicic D, Premuzic V, Skupnjak B, Reiner Z. [Less salt--more health. Croatian action on salt and health (CRASH)]. *Lijec Vjesn*. 2009; 131(3-4):87-92.
141. European Food Safety Authority. Implementation of the EU Salt Reduction Framework. Bruxelles: European Commission 2012.
142. Jelakovic B, Vukovic I, Reiner Z. [Arterial hypertension and salt intake]. *Acta Med Croatica*. 2010; 64(2):105-10.
143. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999-3058.
144. Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, Sponseller CA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(4):833-41.
145. Valeria R, Gaetano P, Tommaso T, Filippo T, Laura N, Roberto M, et al. Treatment and response to statins: gender-related differences. *Curr Med Chem*. 2016 Nov 17.

146. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34(39):3035-87.
147. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Hopfner F, Stockl G, Muller-Werdan U. Ivabradine in combination with Beta-blockers in patients with chronic stable angina after percutaneous coronary intervention. *Adv Ther*. 2015; 32(2):120-37.
148. Winniford MD, Fulton KL, Corbett JR, Croft CH, Hillis LD. Propranolol-verapamil versus propranolol-nifedipine in severe angina pectoris of effort: a randomized, double-blind, crossover study. *Am J Cardiol*. 1985; 55(4):281-5.
149. Uusitalo A, Keyrilainen O, Harkonen R, Rautio P, Rehnqvist N, Engvall J, et al. Anti-anginal efficacy of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate once daily in angina patients on chronic beta-blockade. *Acta Med Scand*. 1988; 223(3):219-25.
150. Fujita M, Sasayama S, Terasaki F, Mitani S, Morimoto T, Yamazaki T, et al. Treatment effects of renin-angiotensin system inhibitor and calcium channel blocker in patients with coronary artery narrowing (from the Japanese Coronary Artery Disease Study). *Heart Vessels*. 2010; 25(6):453-9.
151. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(5):514-22.
152. Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, Hallin R, Jensen-Urstad K, Jensen-Urstad M, et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(5):1619-25.
153. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J*. 2003; 24(22):1999-2005.
154. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1999; 84(7):854-6, A8.

155. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Predictors of long-term outcomes after bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Jan 23.
156. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Impact of Multivessel Coronary Artery Disease With Versus Without Left Main Coronary Artery Disease on Long-Term Mortality After Coronary Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation. *Am J Cardiol*. 2017; 119(2):225-30.
157. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stents Implantation for Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2016; 118(1):17-22.
158. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, et al. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(12):1189-97.
159. Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Suwannasom P, et al. Coronary Artery Bypass Surgery Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Left Main or Multivessel Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(24):2481-9.
160. Benedetto U, Raja SG, Albanese A, Amrani M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: a network meta-analysis of randomized controlled trialsdagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47(1):59-65.
161. Glineur D, Papadatos S, Grau JB, Shaw RE, Kuschner CE, Aphram G, et al. Complete myocardial revascularization using only bilateral internal thoracic arteries provides a low-risk and durable 10-year clinical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50(4):735-41.
162. Hwang HY, Paeng JC, Oh HC, Kim YH, Kim KB. Comparison of perfusion and thickening between vein and right internal thoracic artery composite grafts from a randomized trial substudy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 150(5):1187-94.
163. Anastasiadis K, Antonitsis P, Kostarellou G, Kleontas A, Deliopoulos A, Grosomanidis V, et al. Minimally invasive extracorporeal circulation improves quality of life after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50(6):1196-203.

164. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2359-68.
165. Stevens LM, Noiseux N, Avezum A, Ayapati DR, Chen X, Lucchese FA, et al. Conversion after off-pump coronary artery bypass grafting: the CORONARY trial experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017: pii:ezw361.
166. Kurlansky P, Herbert M, Prince S, Mack M. Coronary Artery Bypass Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention: Meds Matter: Impact of Adherence to Medical Therapy on Comparative Outcomes. *Circulation*. 2016; 134(17):1238-46.
167. Yang XJ, Wei D, Huang B, Liu GJ, Ran XW. Is the long-term outcome of PCI or CABG in insulin-treated diabetic patients really worse than non-insulin-treated ones? *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(11):1156-7.
168. Solimene MC. Coronary heart disease in women: a challenge for the 21st century. . *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65:99-106.
169. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study. *Clin Cardiol*. 2012; 35(3):141-8.
170. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, Goudevenos J, Apostolakis E. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. *J Cardiol*. 2013; 62(1):4-11.
171. DeVon HA, Ryan CJ, Ochs AL, Shapiro M. Symptoms across the continuum of acute coronary syndromes: differences between women and men. *Am J Crit Care*. 2008; 17(1):14-24; quiz 5.
172. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108(21):2619-23.
173. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F, et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med*. 1979; 301(5):230-5.



174. Jacobs AK. Coronary intervention in 2009: are women no different than men? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2(1):69-78.
175. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998; 98(13):1279-85.
176. Tamis-Holland JE, Lu J, Bittner V, Magee MF, Lopes N, Adler DS, et al. Sex, clinical symptoms, and angiographic findings in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation [BARI] 2 Diabetes trial). *Am J Cardiol.* 2011; 107(7):980-5.
177. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation.* 2002; 105(10):1176-81.
178. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med.* 1999; 341(4):217-25.
179. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation.* 2008; 117(12):1526-36.
180. Rutledge T, Linke SE, Johnson BD, Bittner V, Krantz DS, Whittaker KS, et al. Self-rated versus objective health indicators as predictors of major cardiovascular events: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Psychosom Med.* 2010; 72(6):549-55.
181. Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, Bittner V, Whittaker KS, Krantz DS, et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in Black and White women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Womens Health (Larchmt).* 2013; 22(9):724-32.
182. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson BD, Johnson PA, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report

of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation*. 2004; 109(6):e44-6.

183. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2007; 167(22):2437-42.

184. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*. 2006; 184(1):201-6.

185. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(11):1863-74.

186. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*. 2013; 166(1):134-41.

187. Schulman-Marcus J, o Hartaigh B, Gransar H, Lin F, Valenti V, Cho I, et al. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(4):364-72.

188. Vaina S, Milkas A, Crysohoou C, Stefanadis C. Coronary artery disease in women: From the yentl syndrome to contemporary treatment. *World J Cardiol*. 2015; 7(1):10-8.

189. Park SM, Merz CN. Women and Ischemic Heart Disease: Recognition, Diagnosis and Management. *Korean Circ J*. 2016; 46(4):433-42.

190. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(5):900-21.

191. Gijsberts CM, Gohar A, Ellenbroek GH, Hoefer IE, de Kleijn DP, Asselbergs FW, et al. Severity of stable coronary artery disease and its biomarkers differ between men and women undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1):234-40.
192. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H, et al. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102(4):259-68.
193. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005; 294(3):326-33.
194. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol*. 2001; 4(3):109-14.
195. Nichols WW, Denardo SJ, Davidson JB, Huo T, Bairey Merz CN, Pepine CJ. Association of aortic stiffness and wave reflections with coronary flow reserve in women without obstructive coronary artery disease: An ancillary study from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2015; 170(6):1243-54.
196. Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke M, Knebel F, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep*. 2016; 36(5):pii: e00400.
197. Vasu S, Morgan TM, Kitzman DW, Bertoni A, Stacey RB, Hamilton C, et al. Abnormal stress-related measures of arterial stiffness in middle-aged and elderly men and women with impaired fasting glucose at risk for a first episode of symptomatic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(1):e000991.
198. Bugiardini R, Manfredini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004; 109(21):2518-23.

199. Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, Nozaki T, Matsubara J, Matsuzawa Y, et al. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1(5):e002485.
200. Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, Carbonella M, Paolisso G. Endothelial function and menopause: effects of raloxifene administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5):2135-40.
201. Dečković-Vukres V, Ivičević-Uhernik A, S M. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske: Tobacco Questions for Surveys – TQS. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2015. Report No.: 978-953-7031-58-9.
202. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(3):505-10.
203. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2011; 109(6):687-96.
204. Meyer MR, Barton M. Estrogens and Coronary Artery Disease: New Clinical Perspectives. *Adv Pharmacol.* 2016; 77:307-60.
205. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, et al. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women--the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015; 13:52.
206. Li Z, Cheng J, Wang L, Yan P, Liu X, Zhao D. Analysis of high risk factors and characteristics of coronary artery in premenopausal women with coronary artery disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9):16488-95.
207. van der Mooren MJ, Mijatovic V, van Baal WM, Stehouwer CD. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with specific risk factors for coronary artery disease. *Maturitas.* 1998; 30(1):27-36.
208. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nakama Y, et al. Trends in gender difference in mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2008; 52(3):232-8.

209. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circ J*. 2010; 74(7):1265-73.
210. Zimmermann S, Ruthrof S, Nowak K, Alff A, Klinghammer L, Schneider R, et al. Short-term prognosis of contemporary interventional therapy of ST-elevation myocardial infarction: does gender matter? *Clin Res Cardiol*. 2009; 98(11):709-15.
211. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(4):403-14.
212. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7627):974.
213. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Daviglus ML, Schreiner PJ, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(12):2688-94.
214. Merz CN, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016; 25(9):875-81.
215. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4):1276-84.
216. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005; 111(3):363-8.
217. Linke SE, Rutledge T, Johnson BD, Vaccarino V, Bittner V, Cornell CE, et al. Depressive symptom dimensions and cardiovascular prognosis among women with suspected myocardial ischemia: A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(5):499-507.

218. Mittag O, Kampling H, Farin E, Tully PJ. Trajectories of depressive symptoms after a major cardiac event. *Health Psychol Open*. 2016; 3(1):e2055102915624873.
219. Rutledge T, Kenkre TS, Bittner V, Krantz DS, Thompson DV, Linke SE, et al. Anxiety associations with cardiac symptoms, angiographic disease severity, and healthcare utilization: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3):2335-40.
220. Rutledge T, Kenkre TS, Thompson DV, Bittner VA, Whittaker K, Eastwood JA, et al. Depression, dietary habits, and cardiovascular events among women with suspected myocardial ischemia. *Am J Med*. 2014; 127(9):840-7.
221. Carroll AJ, Auer R, Colangelo LA, Carnethon MR, Jacobs DR, Jr., Stewart JC, et al. Association of the interaction between smoking and depressive symptom clusters with coronary artery calcification: The CARDIA study. *J Dual Diagn*. 2017 Jan 27:0.
222. Handberg EM, Eastwood JA, Eteiba W, Johnson BD, Krantz DS, Thompson DV, et al. Clinical implications of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation: inter-relationships between symptoms, psychosocial factors and cardiovascular outcomes. *Womens Health (Lond)*. 2013; 9(5):479-90.
223. Rutledge T, Kenkre TS, Thompson DV, Bittner VA, Whittaker K, Eastwood JA, et al. Psychosocial predictors of long-term mortality among women with suspected myocardial ischemia: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Behav Med*. 2016; 39(4):687-93.
224. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(1):141-8.
225. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341(4):226-32.

226. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981; 64(2):360-7.
227. Ezhumalai B, Ananthakrishnapillai A, Selvaraj RJ, Satheesh S, Jayaraman B. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics revisited. *Indian Heart J*. 2015; 67(4):328-31.
228. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(4):807-14.
229. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362(10):886-95.
230. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009; 169(9):843-50.
231. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006; 113(4):490-8.
232. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med*. 2008; 121(7):597-603.
233. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(1):71-80.
234. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 214:211-36.
235. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol*. 2002; 89(5):511-7.

236. Nguyen HL, Gore JM, Saczynski JS, Yarzebski J, Reed G, Spencer FA, et al. Age and sex differences and 20-year trends (1986 to 2005) in prehospital delay in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(6):590-8.
237. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(1):82-92.
238. Merz CN. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J*. 2011; 32(11):1313-5.
239. Crilly MA, Bundred PE, Leckey LC, Johnstone FC. Gender bias in the clinical management of women with angina: another look at the Yentl syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008; 17(3):331-42.
240. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. Time trends in STEMI--improved treatment and outcome but still a gender gap: a prospective observational cohort study from the SWEDEHEART register. *BMJ Open*. 2012; 2(2):e000726.
241. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(6):832-7.
242. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(25):2803-10.
243. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2001; 88(4):359-64.
244. Onuma Y, Kukreja N, Daemen J, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Cheng JM, et al. Impact of sex on 3-year outcome after percutaneous coronary intervention using bare-metal and drug-eluting stents in previously untreated coronary artery disease: insights from the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-



SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2(7):603-10.

245. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, Roger VL, Bell MR, Lennon RJ, et al. Mortality differences between men and women after percutaneous coronary interventions. A 25-year, single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(24):2313-20.

246. Giustino G, Baber U, Aquino M, Sartori S, Stone GW, Leon MB, et al. Safety and Efficacy of New-Generation Drug-Eluting Stents in Women Undergoing Complex Percutaneous Coronary Artery Revascularization: From the WIN-DES Collaborative Patient-Level Pooled Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(7):674-84.

247. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013; 382(9908):1879-88.

248. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002; 359(9302):189-98.

249. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2):381-6.

250. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009; 158(4):688-94.

251. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for

healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005; 111(7):940-53.

252. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007; 369(9565):907-19.

253. Acharjee S, Teo KK, Jacobs AK, Hartigan PM, Barn K, Gosselin G, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: A pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J*. 2016; 173:108-17.

254. Sanz E, Steger JP, Thie W. Cardiogoniometry. *Clin Cardiol*. 1983; 6(5):199-206.

255. Macfarlane P, Lawrie T. *Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease*. 1st ed. New York: Pergamon Press; 1989.

256. Frank E. The image surface of a homogeneous torso. *Am Heart J*. 1954; 47(5):757-68.

257. Frank E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation*. 1956; 13(5):737-49.

258. Voulgari C, Tentolouris N. Assessment of the Spatial QRS-T Angle by Vectorcardiography: Current Data and Perspectives. *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5(4):251-62.

259. Schupbach WM, Emese B, Loretan P, Mallet A, Duru F, Sanz E, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease using cardiogoniometry performed at rest. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138(15-16):230-8.

260. Schellong F, Heller S. Das Vektordiagramm, eine Untersuchungsmethode des Herzens. *Zschr Kreisl Forsch*. 1937; 29:497.

261. Duchosal PW, Sulzer R. Progrès récents dans la technique de l'électrocardiovectographie; nouvel électrocardiovectographe. *Bull Schweiz Akad Med Wiss*. 1948; 4(5-6):374-7.

262. Saner H, Baur HR, Sanz E, Gurtner HP. Cardiogoniometry: a new noninvasive method for detection of ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* 1983; 6(5):207-10.
263. Meier A, Hoflin F, Herrmann HJ, Wolf C, Gurtner HP, Rosler H. Comparative diagnostic value of a new computerized vectorcardiographic method (cardiogoniometry) and other noninvasive tests in medically treated patients with chest pain. *Clin Cardiol.* 1987; 10(5):311-6.
264. Sanz E, Kinser J. [Cardiogoniometry as a method for the diagnosis of coronary disease. Comparison with myocardial scintigraphy]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1984; 73(39):1169-73.
265. Vontobel H, Schmid JJ, Steinbrunn W. [The Sanz method of cardiogoniometry]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1988; 118(44):1603-8.
266. Vontobel H, Tartini R, Steinbrunn W. [Cardiogoniometry in coronary heart disease. A clinical study]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1988; 118(44):1609-11.
267. Herrmann HJ, Meier AP. [Does the cardiogoniogram change following revascularization?]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989; 119(27-28):979-83.
268. Huebner T, Schuepbach WM, Seeck A, Sanz E, Meier B, Voss A, et al. Cardiogoniometric parameters for detection of coronary artery disease at rest as a function of stenosis localization and distribution. *Med Biol Eng Comput.* 2010; 48(5):435-46.
269. Birkemeyer R, Toelg R, Zeymer U, Wessely R, Jackle S, Hairedini B, et al. Comparison of cardiogoniometry and electrocardiography with perfusion cardiac magnetic resonance imaging and late gadolinium enhancement. *Europace.* 2012; 14(12):1793-8.
270. Ghadrdoost B, Haghjoo M, Firouzi A. Accuracy of cardiogoniometry compared with electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Res Cardiovasc Med.* 2015; 4(1):e25547.
271. Tolg R, Zeymer U, Birkemeyer R, Wessely R, Eggebrecht H, Bocksch W, et al. Cardiogoniometry as a diagnostic tool in patients with acute coronary syndromes: results of the CGM@ACS trial. *Clin Res Cardiol.* 2012; 101(9):727-36.

272. Huebner T, Goernig M, Schuepbach M, Sanz E, Pilgram R, Seeck A, et al. Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *Ger Med Sci*. 2010; 8:Doc27.
273. Spiliopoulos S, Hergesell V, Fischer D, Dapunt O, Krueger U, Koerfer R, et al. Applicability of cardiogoniometry as a non-invasive screening tool for the detection of graft vasculopathy in heart transplant recipients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 23(6):976-8.
274. [www.ecglibrary.com/ecghist](http://www.ecglibrary.com/ecghist). [cited 2017 01.02.].
275. Waller AD. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. *J Physiol*. 1887; 8(5):229-34.
276. Einthoven W. Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms. *Arch f d Ges Physiol* 1895; 60:101-23.
277. Nicolai DF, Simons A. Zur klinik des elektrokardiogramms. *Med Klin*. 1909; 5:160.
278. James W, Williams H. The electrocardiogram in clinical medicine. *Am J Med Sci*. 1910; 140:408-21.
279. Einthoven W. The different forms of the human electrocardiogram and their signification. *Lancet*. 1912; 1: 853-61.
280. Bousfield G. Angina pectoris: changes in electrocardiogram during paroxysm. *Lancet*. 1918; 2:475.
281. Pardee H. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Arch Int Med* 1920; 26:244-57.
282. Ernstine A, Levine S. A comparison of records taken with the Einthoven string galvanometer and the amplifier-type electrocardiograph. *Am Heart J*. 1928; 4:725-31.
283. Mason RE, Likar I. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *Am Heart J*. 1966; 71(2):196-205.
284. Wood FC, Wolferth CC, Livezey MM. Angina pectoris. *Archives Internal Medicine* 1931; 47:339.

285. Goldhammer S, Scherf D. Elektrokardiographische untersuchungen bei kranken mit angina pectoris. *Z Klin Med.* 1932; 122:134.
286. Wolferth CC, Wood FC. The electrocardiographic diagnosis of coronary occlusion by the use of chest leads. *Am J Med Sci.* 1932; 183:30-5
287. Wilson N, Johnston F, Macleod A, Barker P. Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. *Am Heart J.* 1934; 9:447-58.
288. Barnes AR, Pardee H, White PD, et a. Standardization of precordial leads. *Am Heart J* 1938; 15:235-9.
289. Brouha L, Health C, Graybiel A. Step test simple method of measuring physical fitness for hard muscular work in adult men. *Rev Canadian Biol.* 1943; 2:86.
290. Master AM, Rosenfeld I, Donoso E. The Master "2-step" exercise test. *Bibl Cardiol.* 1959; 9:243-54.
291. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med.* 1956; 254(16):727-32.
292. Wood P, McGregor M, Magidson O, Whittaker W. The effort test in angina pectoris. *Br Heart J.* 1950; 12(4):363-71.
293. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med.* 1959; 27:375-88.
294. Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med.* 1969; 45(12):1288-305.
295. Papouchado M, Walker PR, James MA, Clarke LM. Fundamental differences between the standard 12-lead electrocardiograph and the modified (Mason-Likar) exercise lead system. *Eur Heart J.* 1987; 8(7):725-33.
296. Chaitman BR, Stone PH, Knatterud GL, Forman SA, Sopko G, Bourassa MG, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: impact of anti-ischemia therapy on 12-week rest electrocardiogram and exercise test outcomes. The ACIP Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(3):585-93.

297. Lopez J, Carrasco HA, Portillo S, Maldonado Z, Monzon de Briceno Y. [Early stress tests following an uncomplicated myocardial infarct: a comparison between symptom-limited and submaximal tests]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1991; 61(4):317-23.
298. Falck RS, Davis JC, Milosevic E, Liu-Ambrose T. How much will older adults exercise? A feasibility study of aerobic training combined with resistance training. *Pilot Feasibility Stud.* 2017; 3:2.
299. Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise stress testing. An overview of current guidelines. *Sports Med.* 1999; 27(5):285-312.
300. Adams LS. Dobutamine Cardiolite((R)) stress testing with low-level treadmill exercise demonstrates improved image quality, less medication and fewer patient side effects. *J Vasc Nurs.* 2012; 30(4):127-31.
301. Opie L, Gersh B. *Drugs for the Heart.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2013.
302. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122(2):191-225.
303. Friedrich J, Tebbe U, Weber M, Gottwik M, Bonzel T, Hochadel M, et al. [Predictive value of an ischemia test in men and women with stable angina pectoris in clinical practice. Results of the heart catheter registry of the Working Society of Senior Hospital Cardiologists]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006; 31(19):1078-84.
304. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation.* 2012; 126(21):2465-72.
305. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(18 Suppl 2):S444-64.
306. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation.* 2010; 122(24):2570-80.

307. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003; 108(13):1554-9.
308. Aijaz B, Squires RW, Thomas RJ, Johnson BD, Allison TG. Predictive value of heart rate recovery and peak oxygen consumption for long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2009; 103(12):1641-6.
309. Michaelides AP, Andrikopoulos GK, Antoniadou C, Soulis D, Tzeis S, Hatzistamatiou E, et al. Duration of treadmill exercise testing combined with QRS score predicts adverse cardiac outcome at long-term follow-up. *Coron Artery Dis*. 2009; 20(5):337-42.
310. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol*. 1991; 6(4):536-46.
311. Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, Al Khalaf M, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess*. 2013; 17(1):v-vi, 1-188.
312. Rifkin RD, Hood WB, Jr. Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *N Engl J Med*. 1977 Sep 29;297(13):681-6.
313. Andrus BW, Welch HG. Medicare services provided by cardiologists in the United States: 1999-2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(1):31-6.
314. Wong YK, Dawkins S, Grimes R, Smith F, Dawkins KD, Simpson IA. Improving the positive predictive value of exercise testing in women. *Heart*. 2003; 89(12):1416-21.
315. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989; 32(3):173-206.
316. Clark PI, Glasser SP, Lyman GH, Krug-Fite J, Root A. Relation of results of exercise stress tests in young women to phases of the menstrual cycle. *Am J Cardiol*. 1988; 61(1):197-9.

317. Barrett-Connor E, Wilcosky T, Wallace RB, Heiss G. Resting and exercise electrocardiographic abnormalities associated with sex hormone use in women. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am J Epidemiol.* 1986; 123(1):81-8.
318. Scheuer J, Malhotra A, Schaible TF, Capasso J. Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts. *Circ Res.* 1987; 61(1):12-9.
319. Morise AP, Beto R. The specificity of exercise electrocardiography in women grouped by estrogen status. *Int J Cardiol.* 1997; 60(1):55-65.
320. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):468-75.
321. Camici PG, Crea F. Microvascular angina: a women's affair? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(4):pii: e003252.
322. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014; 35(17):1101-11.
323. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1993; 328(23):1659-64.
324. Foussas SG, Adamopoulou EN, Kafaltis NA, Fakiolas C, Olympios C, Pisimissis E, et al. Clinical characteristics and follow-up of patients with chest pain and normal coronary arteries. *Angiology.* 1998; 49(5):349-54.
325. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res.* 2002; 53(3):620-6.
326. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Heller GV. The WOMEN study: what is the optimal method for ischemia evaluation in women? A multi-center, prospective, randomized study to establish the optimal method for detection of coronary artery disease (CAD) risk in women at an intermediate-high pretest likelihood of CAD: study design. *J Nucl Cardiol.* 2009; 16(1):105-12.
327. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary



Artery Disease--the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol.* 2003; 10(1):95-101.

328. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, Kesler KL, DeLong ER, Harrell FE, Jr., et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation.* 1998; 98(16):1622-30.

329. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(6):1657-64.

330. Murphy S, Jiaquan X, Kochanek K. Deaths: final data for 2010. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention.: National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System; 2013. p. 1–117.

331. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, Naylor CD, Granger CB, Lee KL, et al. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I. *Circulation.* 2004; 110(13):1754-60.

332. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One.* 2014; 9(4):e93170.

333. Padala SK, Sidhu MS, Hartigan PM, Maron DJ, Teo KK, Spertus JA, et al. Effect of baseline exercise capacity on outcomes in patients with stable coronary heart disease (a post hoc analysis of the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation trial). *Am J Cardiol.* 2015; 116(10):1509-15.

334. Ezhumalai B, Jayaraman B. Angiographic prevalence and pattern of coronary artery disease in women. *Indian Heart J.* 2014; 66(4):422-6.

335. Armstrong AC, Jacobs DR, Jr., Gidding SS, Colangelo LA, Gjesdal O, Lewis CE, et al. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol.* 2014; 172(2):350-5.

336. Cho JY, Sun JS, Sur YK, Park JS, Kang DK. Relationship between left ventricular mass and coronary artery disease in young adults: a single-center study using cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015; 31 Suppl 2:187-96.

337. Huang BT, Peng Y, Liu W, Zhang C, Huang FY, Wang PJ, et al. Inappropriate left ventricular mass and poor outcomes in patients with angina pectoris and normal ejection fraction. *Coron Artery Dis.* 2015; 26(2):163-9.
338. Aggeli C, Stefanadis C, Bonou M, Pitsavos C, Theocharis C, Roussakis G, et al. Prediction of functional recovery of hibernating myocardium using harmonic power Doppler imaging and dobutamine stress echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003; 91(12):1415-20.
339. Bonou M, Benroubis A, Kranidis A, Antonellis I, Papakyriakos I, Harbis P, et al. Functional and prognostic significance of silent ischemia during dobutamine stress echocardiography in the elderly. *Coron Artery Dis.* 2001; 12(6):499-506.
340. Nguyen MT, Cosson E, Valensi P, Poignard P, Nitenberg A, Pham I. Transthoracic echocardiographic abnormalities in asymptomatic diabetic patients: association with microalbuminuria and silent coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2011; 37(4):343-50.
341. Master A.M FR, Dack S The Electrocardiogram After Standard Exercise as a Functional Test of the Heart. . *Am Heart J.* 1942; 24:777.
342. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, Nutter DO, Schlant RC. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. *Circulation.* 1979; 60(5):1021-7.
343. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11(10):875-82.
344. Hashemi Jazi M, Nilforoush P, Gharipour M, Batvandi A, Mohammadi R, Najafi R. Main clinical determinants of the presence of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Acta Biomed.* 2015; 86(3):267-72.
345. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, Whitsel EA, Tereshchenko L, Soliman EZ. A wide QRS/T angle in bundle branch blocks is associated with increased risk for coronary heart disease and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Electrocardiol.* 2015; 48(4):672-7.

346. Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. *Heart*. 2015; 101(7):509-16.
347. Goldberg L, Mekel J, Landless P, Smith D, Grigorov V. Myocardial viability--mechanisms of reversible myocardial dysfunction and diagnosis in coronary artery disease. *Cardiovasc J S Afr*. 2001; 12(3):169-75.
348. Jeyaraj D, Ashwath M, Rosenbaum DS. Pathophysiology and clinical implications of cardiac memory. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(3):346-52.
349. Libbus I, Rosenbaum DS. Remodeling of cardiac repolarization: mechanisms and implications of memory. *Card Electrophysiol Rev*. 2002; 6(3):302-10.
350. Mazzadi AN, Andre-Fouet X, Costes N, Croisille P, Revel D, Janier MF. Mechanisms leading to reversible mechanical dysfunction in severe CAD: alternatives to myocardial stunning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291(6):H2570-82.
351. Nowinski K, Jensen S, Lundahl G, Bergfeldt L. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology. *J Intern Med*. 2000; 248(2):126-36.
352. Rubulis A, Bergfeldt L, Ryden L, Jensen J. Prediction of cardiovascular death and myocardial infarction by the QRS-T angle and T vector loop morphology after angioplasty in stable angina pectoris: an 8-year follow-up. *J Electrocardiol*. 2010; 43(4):310-7.
353. Rubulis A, Jensen J, Lundahl G, Tapanainen J, Wecke L, Bergfeldt L. T vector and loop characteristics in coronary artery disease and during acute ischemia. *Heart Rhythm*. 2004; 1(3):317-25.
354. Modi R, Patted SV, Halkati PC, Porwal S, Ambar S, Mr P, et al. CHA2DS2-VASc-HSF score - New predictor of severity of coronary artery disease in 2976 patients. *Int J Cardiol*. 2017; 228:1002-6.
355. Tasolar H, Cetin M, Balli M, Bayramoglu A, Otlu YO, Turkmen S, et al. CHA2DS2-VASc-HS score in non-ST elevation acute coronary syndrome patients: assessment of coronary artery disease severity and complexity and comparison to other scoring systems in the prediction of in-hospital major adverse cardiovascular events. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16(10):742-8.

356. Tolunay H, Kurmus O. Comparison of coronary risk scoring systems to predict the severity of coronary artery disease using the SYNTAX score. *Cardiol J.* 2016; 23(1):51-6.

## **PRILOZI**

---

### **7.1. Popis tablica**

Tablica 1.3.6. Klasifikacija stabilne angine pectoris prema Kanadskom kardiovaskularnom udruženju (CCS – *Canadian Cardiovascular Society*)

Tablica 1.6.3.-1. Indikacije za ergometriju

Tablica 1.6.3.-2. Apsolutne kontraindikacije za izvođenje ergometrije

Tablica 1.6.3.-3. Relativne kontraindikacije za izvođenje ergometrije

Tablica 1.6.4. Apsolutne i relativne indikacije za prekid ergometrije

Tablica 3.1. Kvantitativni parametri i povezanost s koronarnom bolešću

Tablica 3.2. Kvantitativni parametri i povezanost s koronarnom bolešću

Tablica 3.3. Laboratorijski nalazi i povezanost s koronarnom bolešću

Tablica 3.4. Proširenost koronarne bolesti

Tablica 3.5. Ehokardiografski parametri i povezanost s koronarnom bolesti

Tablica 3.6. Ergometrija i koronarna bolest (tablica kontingencije 2x2)

Tablica 3.7. Rezultati ergometrije i prisutnost koronarne bolesti

Tablica 3.8. Kardiogoniometrija i koronarna bolest (tablica kontingencije 2x2)

Tablica 3.9. Povezanost proširenosti koronarne bolesti i rezultata kardiogoniometrije

Tablica 3.10. Učinkovitost kardiogoniometrije i ergometrije u predikciji koronarne bolesti

Tablica 3.11. Rezultati univarijantne logističke regresije povezanosti pojedinog parametra i prisutnosti koronarne bolesti

Tablica 3.12. Osjetljivost i specifičnost pojedinih parametara u predikciji koronarne bolesti

Tablica 3.13. Multivarijantni model logističke regresije u koji je uvrštena dob, hipokinezija stijenki lijevog ventrikula i nalaz kardiogoniometrije, a kojim se utvrđuje povezanost s prisutnosti koronarne bolesti

Tablica 3.14. Osjetljivosti i specifičnosti pojedinih parametara u predikciji prisutnosti koronarne bolesti

## **7.2. Popis grafikona**

Grafikon 2.3. Test snage

Grafikon 3.1. Incidencija koronarne bolesti u studijskoj populaciji

Grafikon 3.2. Proširenost koronarne bolesti

Grafikon 3.3. a) Zahvaćenost koronarnih arterija koronarnom bolesti

Grafikon 3.3. b) Zahvaćenost pojedinih koronarnih arterija koronarnom bolesti

Grafikon 3.4. a) Hipertrofija lijeve klijetke u studijskoj populaciji

Grafikon 3.4. b) Dijastolička disfunkcija u studijskoj populaciji

Grafikon 3.5. Postotak bolesnika kod kojih je napravljena ergometrija

Grafikon 3.6. Razlozi neprovođenja ergometrije

Grafikon 3.7. a) Rezultati ergometrije s obzirom na prisutnost koronarne bolesti – sudionice bez koronarne bolesti

Grafikon 3.7. b) Rezultati ergometrije s obzirom na prisutnost koronarne bolesti – sudionice s koronarnom bolesti

Grafikon 3.8. ROC krivulja učinkovitosti ergometrije u predikciji koronarne bolesti

Grafikon 3.9. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u predikciji koronarne bolesti

Grafikon 3.10. Usporedba učinkovitosti kardiogoniometrije i ergometrije u predikciji koronarne bolesti u studijskoj populaciji

Grafikon 3.11. ROC krivulja koja pokazuje dijagnostičku preciznost nomograma sastavljenog od dobi, prisustva hipokinezije u ehokardiogramu i nalaza kardiogoniometrije

Grafikon 3.12. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u prvih 25 bolesnika

Grafikon 3.13. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u preostalih 89 bolesnika

### **7.3. Popis slika**

Slika 1.1.-1. Koronarni krvotok – prikaz glavnih koronarnih arterija i ogranaka

Slika 1.2.-1. Regulacija koronarnog protoka

Slika 1.3.3.-1. Patohistološki nalaz aterosklerotski promijenjene koronarne arterije

Slika 1.3.3.-2. Aterosklerotski proces postepene progresije stenoziranja arterije aterosklerotskim plakom

Slika 1.3.7. Zapis 24h-holter-EKG-a s elevacijom ST spojnice uz razvoj bloka provođenja

Slika 1.3.7.3. Nalaz globalnog longitudinalnog straina tijekom stres-ehokardiografije – vidljiv ispad kinetike u posteriornoj stijenci što upućuje na prisutnost koronarne bolesti

Slika 1.3.7.4. a) Stres-SPECT miokarda s  $^{201}\text{Tl}$  (uz opterećenje na bicikl-ergometru) - uredan nalaz koji isključuje ishemijske promjene

Slika 1.3.7.4. b) Stres-SPECT miokarda s  $^{201}\text{Tl}$  (uz opterećenje na bicikl-ergometru) - patološki nalaz koji upućuje na ishemiju anteroapikalne stijenke i interventrikularnog septuma

Slika 1.3.7.4. c) Stres-SPECT miokarda s  $^{201}\text{Tl}$  (uz opterećenje na bicikl-ergometru) - patološki nalaz koji upućuje na ishemiju inferiorne stijenke i interventrikularnog septuma uz znakove opterećenja desnog ventrikula

Slika 1.3.7.5. Nalaz MR srca s prikazom perfuzije miokarda (s *late-gadolinium enhancement*) uz jasan ispad kontraktilnost inferiorne stijenke lijevog ventrikula (A - dijastola 2-chamber prikaz; B - sistola uz hipokineziju inferiorne stijenke (strelice), kratka parasternalna os; C - bazalno, D - midventrikularno i E - apikalno)

Slika 1.3.7.6. a) Uredan nalaz MSCT koronarografije – prikaz RIVA-e

Slika 1.3.7.6. b) Uredan nalaz MSCT koronarografije - prikaz ACX

Slika 1.3.7.6. c) Uredan nalaz MSCT koronarografije - prikaz ACD

Slika 1.3.8.-1. Princip Allenovog testa

Slika 1.3.8.-2. Sala za koronarografiju u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice

Slika 1.3.8.-3. a) Uredan nalaz koronarografije

Slika 1.3.8.-3. b) Uredan nalaz koronarografije

Slika 1.3.8.-4. Stenoza debla lijeve koronarne arterije (a – značajna stenoza, b – subokluzija)

Slika 1.3.8.-5. Značajna stenoza proksimalnog segmenta RIVA-e (85-90%)

Slika 1.3.8.-6. Značajna stenoza srednjeg segmenta ACD (99% - subokluzija)

Slika 1.3.8.-7. Značajna stenoza proksimalnog segmenta ACx (95-99%)

Slika 1.3.8.-8. Trožilna koronarna bolest s visokim Syntax zbrojem (a – prikaz desne koronarne arterije, b – prikaz lijeve koronarne arterije) u sudionice istraživanja

Slika 1.3.8.-9. Grafički prikaz ugradnje stenta (endovaskularne potpornice)

Slika 1.3.8.-10. Makroskopski prikaz aterosklerotski promijenjene koronarne arterije i stenta koji je bio ugrađen u značajnu stenozu

Slika 1.3.9. Medikamentno liječenje stabilne angine pectoris

Slika 1.5..1.-1. a) Vektorkardiogram - uredan nalaz



Slika 1.5.1.1. b) Vektorkardiogram - patološki nalaz – apikalna ishemija sa širenjem septalno

Slika 1.5.1.-2. Kardiogoniometar

Slika 1.5.1.-3. Kardiogoniometar s pripadajućim elektrodama i aparaturom(USB, osobno računalo, CGM ravnalo, samoljepljive elektrode)

Slika 1.5.2.-1. Nalaz kardiogoniometrije – elektrokardiografski potencijali u CGM ravninama

Slika 1.5.3.-1. Projekcija položaja elektroda kardiogoniometra na prsnom košu ispitanice

Slika 1.5.3.-2. Ravnine kardiogoniometrije a) trodimenzionalni prikaz (x, y i z) u projekciji prsnog koša, b) trodimenzionalni prikaz (x, y i z) u projekciji srca

Slika 1.5.3.-3. Snimanje kardiogoniometrije

Slika 1.5.4.-1. a) elektrokardiografski prikaz potencijala miokarda s obzirom na CGM ravnine – uredan nalaz

Slika 1.5.4.-1. b) elektrokardiografski prikaz potencijala miokarda s obzirom na CGM ravnine – patološki nalaz

Slika 1.5.4.-2. a) dvodimenzionalan prikaz potencijala atrijske depolarizacije i ventrikulske depolarizacije i repolarizacije – uredan nalaz

Slika 1.5.4.-2. b) dvodimenzionalan prikaz potencijala atrijske depolarizacije i ventrikulske depolarizacije i repolarizacije – patološki nalaz

Slika 1.5.4.-3. a) dvodimenzionalan prikaz vektorskih petlji QRS kompleksa i T vala u obliku koordinatnog sustava – uredan nalaz

Slika 1.5.4.-3. b) dvodimenzionalan prikaz vektorskih petlji QRS kompleksa i T vala u obliku koordinatnog sustava – uredan nalaz

Slika 1.5.4.-4. a) trodimenzionalan prikaz vektorskih petlji P vala, QRS kompleksa i T vala u prostoru i vremenu – uredan nalaz

Slika 1.5.4.-4. b) trodimenzionalan prikaz vektorskih petlji P vala, QRS kompleksa i T vala u prostoru i vremenu – patološki nalaz

Slika 1.5.4.-5. a) Nalaz kardiogoniometrije s obzirom na pojedinačne parametre - uredan nalaz u sudionice istraživanja

Slika 1.5.4.-5. b) Nalaz kardiogoniometrije s obzirom na pojedinačne parametre - patološki nalaz u sudionice istraživanja

Slika 1.5.4.-6. a) Ukupni rezultat kardiogoniometrije - uredani nalazi

Slika 1.5.4.-6. b) Ukupni rezultat kardiogoniometrije - patološki nalazi

Slika 1.6.1.-1. Einthoven-ov EKG aparat i snimanje

Slika 1.6.1.-2. Prikaz Master-step testa i 2-step testa

Slika 1.6.2.-1. Ergometar s pokretnom trakom

Slika 1.6.2.-2 a) Opterećenje prema Bruceovom protokolu; b) opterećenje prema Bruceovom modificiranom protoklu

Slika 1.6.2.-3. Tablica protokola po Bruceu koja se koristi u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice (MET, trajanje opterećenja, NYHA klasifikacija, maksimalna frekvencija)

Slika 1.6.5.-1 Defibrilator i set za reanimaciju u Ambulanti za ergometriju u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice

Slika 1.6.5.-2. Izvođenja ergometrije

Slika 1.6.6.-1. a) Elektrokardiografski uredan nalaz ergometrije – početak opterećenja

Slika 1.6.6.-1. b) Elektrokardiografski uredan nalaz ergometrije – vršno opterećenje

Slika 1.6.6.-2. a) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – početak opterećenja

Slika 1.6.6.-2. b) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – vršno opterećenje (5 minuta), test prekinut zbog pritiska u prsima i promjena ST spojnice u EKG-u

Slika 1.6.6.-2. c) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – EKG odmah po zaustavljanju pokretne trake (denivelacija ST spojnice u inferiornim odvodima i V4-V6, ST elevacija u aVR odvodu)

Slika 1.6.6.-2. c) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – EKG u 3. minuti odmora (produbljivanje denivelacije ST spojnice u odvodima DI, aVL, V2-V6 uz negativizaciju T valova, djelomična regresija elevacije ST spojnice u aVR odvodu)

Slika 1.6.6.-2. d) Elektrokardiografski patološki nalaz ergometrije – EKG nakon 6 minuta odmora (djelomična regresija denivelacije ST spojnice u odvodima DI, aVL, V2-V6 uz negativizaciju T valova, potpuna regresija elevacije ST spojnice u aVR odvodu)

Slika 3.1. Dijagram tijeka istraživanja

Slika 3.2. ROC krivulja učinkovitosti ergometrije u predikciji koronarne bolesti

Slika 3.3. ROC krivulja učinkovitosti kardiogoniometrije u predikciji koronarne bolesti

## 7.4. Popis skraćenica

CI (confidence interval) – interval pouzdanosti

CAD (coronary artery disease) – koronarna bolest

AP – angina pectoris

CGM – kardiogoniometrija

LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

RIVA (ramus interventricularis anterior) - prednja silazna koronarna arterija

ACx (arteria/ramus circumflexus) – cirkumfleksna koronarna arterija

ACD – desna koronarna arterija

Pa – paskal

PTV - pretestna vjerojatnost

TTE - transtorakalna ehokardiografija

TEE - transezofagijska ehokardiografija

3D – trodimenzionalno/u

SPECT (eng. *single-photon emission computed tomography*) - jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

PET - pozitronska emisijska tomografija

FDG – fluorodeoksiglukoza

CMR (eng. *cardiovascular magnetic resonance*) - magnetska rezonancija srca

MSCT (eng. *multi slice computed tomography*) – višeslojna kompjutorizirana tomografija

PCI (eng. *percutaneous coronary intervention*) – perkutana koronarna intervencija

FFR (eng. *fractional flow reserve*) – frakcijska rezerva protoka

IFR (eng. *instantaneous wave-free ratio*) – akutalni omjer vala protoka

IVUS (eng. *intravascular ultrasound*) – intravaskularni ultrazvuk

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

ARB - blokator angiotenzinskih receptora

ASK - acetilsalicilna kiselina

CABG - kardiokirurško premoštenje koronarnih arterija

DES (eng. *drug-eluting stent*) – stent koji otpušta lijek

BMS (eng. *bare-metal stent*) - metalni stent

AHA – Američko kardiološko društvo

ESC – Europsko kardiološko društvo

SCD (eng. *sudden cardiac death*) - nagla srčana smrt

CRP – C reaktivni protein

BNP – moždani natrijuretski peptid

**Prilog 1** - Informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje u kliničkom istraživanju

## ŽIVOTOPIS

---

Ivan Zeljković je rođen 7. ožujka 1986. godine u Splitu. Djetinjstvo je proveo u Omišu gdje je završio osnovnu i srednju školu gimnazijskog usmjerenja s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2004. godine, a diplomirao u srpnju 2010. s prosječnom ocjenom 4,92. Obvezni pripravnički staž u trajanju od godinu dana obavio je u Kliničkom bolničkom centru "Sestre Milosrdnice". Specijalizaciju iz kardiologije započeo je 2012. godine u Kliničkom bolničkom centru "Sestre Milosrdnice" i od tada radi u Klinici za bolesti srca i krvnih žila kao specijalizant kardiologije.

Aktivno je sudjelovao na nizu domaćih i međunarodnih stručnih sastanaka i kongresa. Objavio je 8 članaka u citiranim publikacijama od čega 5 citiranih u CC indeksiranim časopisima te 10 radova u necitiranim publikacijama. Sudjelovao je u pisanju udžbenika „*EKG u hitnim stanjima*“.

## Popis članaka objavljenih u recenziranim časopisima:

**Zeljković I**, Pintarić H, Vrsalović M, Kruljac I. Effectiveness of cardiogoniometry compared with exercise-ECG test in diagnosing stable coronary artery disease in women. QJM. 2016. pii: hcw162.

Pintaric S, Jelavic MM, Neseck V, Babic Z, Vrsalovic M, Knezovic M, Bielen J, **Zeljkovic I**, Pintaric H. The influence of air pollutants on appearance of acute myocardial infarction in the region with humid continental climate. Am J Emerg Med. 2016; 34:1679-82.

Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S, Music L, Musetescu R, Badila E, Mitic G, Paparisto V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bijedic A, Brusich S, Lip GY; **BALKAN-AF Investigators:...****Zeljkovic I**, ... Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan Region: The BALKAN-AF Survey. Sci Rep. 2016; 6:204-32.

**Zeljković I**, Benko I, Manola Š, Radeljić V, Pavlović N. An uncommon case of spontaneous conversion from AV re-entry tachycardia to AV nodal re-entry tachycardia in a patient with dual tachycardia. Indian Pacing Electrophysiol J. 2016; 15:245-8.

Pintarić S, **Zeljković I**, Pehnec G, Neseck V, Vrsalović M, Pintarić H. Impact of meteorological parameters and air pollution on emergency department visits for cardiovascular diseases in the city of Zagreb, Croatia. Arh Hig Rada Toksikol. 2016; 67:240-246.

Vrsalovic M, **Zeljkovic I**, Presecki AV, Pintaric H, Kruslin B. C-reactive protein, not cardiac troponin T, improves risk prediction in hypertensives with type A aortic dissection. Blood Press. 2015; 24:212-6.

Pintarić H, **Zeljković I**, Babić Z, Vrsalović M, Pavlović N, Bosnjak H, Petrac D. Electrophysiological predictors of propafenone efficacy in prevention of atrioventricular nodal re-entrant and atrioventricular re-entrant tachycardia. Croat Med J. 2012; 53:605-11.

Bodrožić-Džakić T, **Zeljković I**, Pintarić H, Pintarić S, Vrsalović M. Correlation between atmospheric air pollution by nitrogen dioxide, meteorological parameters and number of patients admitted to Emergency department. Med Jad. 2012; 42:97-101.

## **Prilog 1 - Informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje u kliničkom istraživanju**

### **Obavijest za ispitanicu**

Poštovana,

pozivamo Vas da u svojstvu ispitanice sudjelujete u znanstvenom istraživanju pod nazivom: „Učinkovitost kardiogoniometrije u dijagnostici aterosklerotske bolesti koronarnih arterija kod žena i usporedba s ergometrijom“. Glavni cilj istraživanja je utvrditi učinkovitost (osjetljivost i specifičnost) kardiogoniometrije, kao nove neinvazivne dijagnostičke metode u otkrivanju aterosklerotske bolesti koronarnih arterija srca kod žena i usporedba s osjetljivošću i specifičnošću ergometrijskog testiranja, dosadašnje metode izbora u postupku dijagnosticiranja aterosklerotske bolesti koronarnih krvnih žila. Ovo istraživanje se provodi u sklopu doktorske disertacije Ivana Zeljkovića.

Voditelj istraživanja je Ivan Zeljković, dr.med, doktorand na poslijediplomskom studiju „Dentalna medicina“ Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i specijalizant kardiologije, a predviđeno trajanje istraživanja je 12 mjeseci. Istraživanje se provodi u Zavodu za kardiologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice.

Vaše sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva istraživanja, načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi i rizika za Vas kao ispitanice. Stoga Vas molimo da prije donošenja odluke pažljivo pročitate i proučite ovu obavijest, a ako u njoj naiđete na bilo kakve nejasnoće ili nepoznate riječi i izraze, da o tome pitate istraživača i liječnike koji u istraživanju sudjeluju i dužni su Vam i spremni odgovoriti na svako pitanje.

### **MORATE LI SUDJELOVATI U ISTRAŽIVANJU**

Vaše sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga, imate pravo bez ikakvih posljedica povući se iz istraživanja. Ako odlučite prekinuti svoje sudjelovanje u istraživanju, lijepo Vas molimo da o tome na vrijeme obavijestite voditelja istraživanja.

### **ULOGA VAS KAO ISPITANICE U ISTRAŽIVANJU**

U istraživanje će se uključiti 100-150 ispitanica, žena životne dobi između 18 i 85 godina sa simptomima stabilne angine pectoris tj. s bolovima i/ili pritiskom u prsima te otežanim disanjem u fizičkom naporu.

Istraživanje će se vršiti prema slijedećem protokolu:

Svim bolesnicama će se učiniti ergometrija odnosno test opterećenja (hodanje po traci) i kardiogoniometrija u svrhu potvrde postojanja koronarne bolesti. Svim bolesnicama će se učiniti koronarografija (snimanje krvnih arterija srca) prema važećim međunarodnim smjernicama, a u svrhu potvrđivanja ili isključenja postojanja aterosklerotske bolesti

koronarnih arterija i po potrebi (prema odluci iskusnih interventnih kardiologa) učiniti terapija tj. ugradnja jednog ili više stentova (endovaskularnih potpornica, mrežica) u jednu ili više krvnih arterija srca (koronarnih arterija) ili postaviti indikacija za kardiokirurškom operacijom (revaskularizacijom miokrada). Analizirati će se rezultati ergometrije i kardiogoniometrije s nalazom koronarografije.

## ERGOMETRIJA

Ergometrija ili test opterećenja srca je neinvazivna kardiološka pretraga kojom se na posredan način ispituje stanje i funkcionalna sposobnost koronarnih arterija koje krvlju opskrbljuju srčani mišić. Ergometrija je za sada najdostupnija i najpogodnija metoda (zlatni standard) za procjenu smanjene opskrbljenosti srca s kisikom i hranjivim tvarima zbog ateroskleroze, a tijekom kojeg Vas se podvrgava fizičkom naporu. Naime, potreba srčanog mišića (miokarda) za kisikom u naporu se povećava, a s obzirom da se kod suženja koronarnih arterija dotok krvi u srce ne može povećati iznad određene razine, u naporu/opterećenju se mogu javiti tipična bol/pritisak (stenokardija) te za liječnike bitne promjene u EKG-u (promjene ST-segmenta, promjene T vala ili poremećaj ritma). Test se izvodi na pokretnoj traci (prema međunarodno prihvaćenom protokolu po Bruce-u). Stalno se mjere: puls, krvni tlak i elektrokardiogram. Pretraga traje između 30 i 45 min.

Pretraga se izvodi u ugodnoj, toploj i mirnoj prostoriji uz prisustvo liječnika i medicinskog tehničara. Nakon što se u garderobi skinete do pojasa, na prsa Vam se nalijepe elektrode za stalno snimanje elektrokardiograma (EKG-a), a na nadlakticu se stavlja manšeta tlakomjera. Na pokretnoj traci hodate uz postepeno ubrzavanje trake (prema programu protokola po Bruce-u koji se određuje obzirom na Vašu dob, spol i tjelesnu težinu), a uz kontinuirano praćenje pulsa, krvnog tlaka i snimanje EKG-a. Test opterećenja je kontinuiran i progresivan tj. sastoji se iz više stupnjeva opterećenja, a svaki stupanj traje 3 minute. Tijekom testa vrši se niz mjerenja tlaka i snimanja EKG-a, a test se prekida kada prohodate određeni fizički napor (po završetku programa odnosno postignutom maksimalnom opterećenju). Također je vrlo važno praćenje Vaših subjektivnih poteškoća koje ponekad mogu biti tako izražene da je zbog njih potrebno prekinuti test. Od subjektivnih poteškoća mogu se javiti otežano disanje i gušenje, bol i/ili pritisak u prsima, vrtoglavica, bolovi u nogama ili opći zamor. Razlozi za prekid testa osim već navedenih mogu biti promjene u EKG-u koje pokazuju manjak kisika u srcu i/ili značajne aritmije, porast vrijednosti krvnog tlaka iznad 220/120 mmHg, smanjenje pulsa i krvnog tlaka te druge poteškoće.

## KARDIOGONIOMETRIJA

Kardiogoniometrija je nova neinvazivna dijagnostička metoda u kardiologiji kojom se na posredan način ispituje opskrbljenost srčanog mišića s krvi, a time i prohodnost koronarnih arterija. Naime, radi se o vektorskoj, digitalnoj i poluautomatskoj metodi za analiziranje rada srca (depolarizacije i repolarizacije miokarda) temeljena na principima konvencionalne vektorkardiografije. Kardiogoniometrijom se srčani mišić prikazuje u tri dimenzije i koristi varijacije depolarizacije i repolarizacije srca, što omogućuje procjenu prohodnosti srčanih arterija u potpunom mirovanju.



Pretraga se izvodi u ugodnoj, toploj i mirnoj prostoriji. Za izvođenje pretrage je potrebno 5 minuta. Prema jasno definiranim uputama na Vaša prsa se nalijepi 5 elektroda koje omogućuju snimanje srca. Samo snimanje traje 12 sekundi, a za vrijeme snimanja ležite opušteno na leđima. Za vrijeme snimanja (12 sekundi) bi trebali, nakon što prethodno izdahnете, zadržati dah i ne disati ili ako to nije moguće, možete disati jako plitko.

## KORONAROGRAFIJA

Koronarografija ili angiografija koronarnih arterija je najkorisnija i najvažnija procedura u dijagnostici aterosklerotske bolesti koronarnih arterija jer omogućava izravan pogled na prohodnost krvnih arterija srca. Koronarografija je invazivna metoda koja zahtijeva boravak u bolnici najčešće tri do pet dana. Izvodi se u posebno opremljenoj sali (laboratoriju za kateterizaciju srca) prema međunarodnim uputama.

Prvo Vam se u venu ruke postavi mala uvodnica (braunila) koja u slučaju potrebe omogućava brzu primjenu potrebnih lijekova. Kontinuirano Vam se prati krvni tlak, puls i EKG. Po potrebi i Vašim željama možete dobiti lijek za opuštanje i smirenje prije procedure (sedativ). Nakon pripreme mjesta uboda/punkcije i provođenja mjera dezinfekcije, nabode se radijalna arterija u blizini ručnog zgloba (na lijevoj ili desnoj ruci) ili femoralna arterija koja se nalazi u preponi (obično u desnoj preponi). Prethodno dobijete lokalnu anesteziju tako da je sama punkcija praktički bezbolna. Nakon punkcije, u arteriju se uvodi tzv. uvodnica (mala plastična cjevčica) preko koje se u arteriju uvode kateteri. Kateter je duga uska cijev (promjera tek oko 2 mm, duljine do 200 cm) kojom se kroz aortu dolazi sve do srca odnosno koronarnih arterija. Nakon toga slijedi ubrizgavanje kontrastnog sredstva kojim se omogućava prikaz koronarnih arterija i eventualna suženja za vrijeme rendgenskog snimanja. Doza zračenja kojoj ste izloženi je minimalna potrebna za dobivanje dijagnoze. Ovisno o nalazu interventni kardiolog odlučuje o daljnjoj terapiji i ako je potrebno ugrađuje stent ili stentove (metalne mrežice) u područje suženja koronarnih arterija.

Jedna od manjih neugodnosti tijekom zahvata je pojava vrućine u glavi i tijelu koja nastaje kao posljedica davanja kontrasta. Nadalje, ako se provodi ugradnja stentova, kad se balon napuhne možete osjetiti nelagodu i pritisak/ bol u prsima što je očekivano i prestaje čim se balon ispuhne. Sam postupak traje od 10ak minuta do više od sat vremena ovisno o nalazu i potrebi ugradnje stentova, no prosječno oko 40 minuta.

Sve navedene preglede provoditi će voditelj projekta i/ili suradnici, a koronarografiju nadležni specijalisti kardiolozi sa Zavoda za kardiologiju.

## KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISTRAŽIVANJU

S obzirom da je kardiogoniometrija neinvazivna metoda koja se izvodi dok bolesnik miruje, dosada nisu zabilježene komplikacije. Što se tiče ergometrije, komplikacije su jako rijetke (oko 1 na 2500-3000 izvršenih pretraga), ali mogu biti opasne po život (npr. aritmije, nagli pad tlaka s ili bez gubitka svijesti, razvoj srčanog udara i prestanak rada srca i disanja -kardiorespiratorni arest). Zbog toga se ergometrija obavlja u strogo kontroliranim uvjetima i uz liječnika i medicinskog tehničara u bolnici.

Bolesnice će biti izložene prihvatljivom riziku od postupka koronarografije. Koronarografija se inače izvodi kod istih tegoba svakodnevno u ovoj bolnici (u Laboratoriju za kateterizaciju srca i invazivnu kardiologiju) kao i u većini bolnica u Hrvatskoj i svijetu. Komplikacije kod koronarografije su: smrt 0.01%, infarkt srca 0.05%, moždani udar 0.07%, komplikacije krvnih žila 0.7% i teže aritmije 0.6%, a sveukupno 1.43%.

## **KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA**

Potencijalna glavna korist za Vas kao ispitanice u istraživanju je što se tijekom koronarografije, u slučaju postojanja značajne koronarne bolesti, može provesti terapijski postupak tj. ugraditi stent ili više njih i na taj način ukloniti bol i/ili pritisak u prsima i spriječiti nastanak oštećenja srca (spriječiti srčani udar) kao i druge za živote opasne komplikacije ove bolesti koja je vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj i svijetu.

## **POVJERLJIVOST I PRAVO UVIDA U VAŠU MEDICINSKU DOKUMENTACIJU**

Podaci prikupljeni ovim istraživanjem koristit će se isključivo za dobivanje novih spoznaja o učinkovitosti kardiogoniometrije te mogu biti korisni liječnicima u kliničkoj praksi, ali i u svrhu daljnjeg razvoja i unapređenja znanosti. Rezultati će biti objavljeni u znanstvenim časopisima, no biti će objavljeni anonimno, bez spominjanja Vaših osobnih podataka. Svi Vaši osobni podaci biti će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku i pohranjeni tablično, a voditelj projekta i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. Vaši osobni podaci će biti zamijenjeni kodom koji se sastoji od jednog slova A ili B (ovisno o skupini kojoj bolesnica pripada) i troznamenkastog broja (od 001 do 200). Pristup tablici u kojima su pohranjeni osobni podaci i spareni s pripadajućim kodovima će imati isključivo voditelj istraživanja. Pristup tablici će biti zaštićen zaporkom (šifrom). Pristup Vašoj medicinskoj dokumentaciji, ali bez Vaših osobnih podataka, mogu imati i predstavnici Etičkog povjerenstva u bolnici u kojoj se liječite, te predstavnici Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovog istraživanja.

Napominjem, da pri sudjelovanju u istraživanju nećete imati nikakvih financijskih izdataka, ali isto tako nećete dobiti nikakvu financijsku ili drugu kompenzaciju. Sudjelovanje u istraživanju je potpuno dobrovoljno.

## **TKO JE ODOBRILO OVO ISTRAŽIVANJE?**

Ovo istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Sestre Milosrdnice te Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu nakon temeljite analize dostavljenog prijedloga istraživanja i prateće dokumentacije. Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući „Osnove dobre kliničke prakse“ i „Helsinšku deklaraciju“.

## KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE?

Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije, ili imate dodatnih pitanja, slobodno se obratite voditelju istraživanja ili njegovom mentoru, kako slijedi:

Ime i prezime voditelja istraživanja: Ivan Zeljković

Adresa voditelja istraživanja: Vitezićeva 32, 10110 Zagreb

Broj telefona voditelja istraživanja: +385 91 782 32 89

E-mail voditelja istraživanja: ivanzeljkov@gmail.com

Ime i prezime mentora: Hrvoje Pintarić

Adresa mentora: Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Broj telefona mentora: +385 99 37 87 147

E-mail mentora: hrvojepintaric@yahoo.com

Preslika dokumenta (potpisne stranice) koji trebate potpisati ako pristajete sudjelovati u ovom istraživanju dobit ćete Vi. Izvorni primjerak dokumenta će zadržati i čuvati voditelj istraživanja.

Hvala Vam što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili mogućnost Vašeg sudjelovanja u ovom znanstvenom istraživanju.

Oba obavijest je sastavljena u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (**NN 121/03**) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (**NN 169/04**).

Ispitanica

Vlastoručni potpis

---

Datum pristanka

---

Voditelj istraživanja

Vlastoručni potpis

---

Datum pristanka

---